Aus dem Physiologischen Institut der Universität Würzburg

Vorstand: Prof. Dr. med. E. Bauereisen

DER SÄURE-BASEN-HAUSHALT DER EUTHERMISCH IN SITU PERFUNDIERTEN RATTENLEBER

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Rolf-Armin Jacobs

aus Würzburg

Würzburg, den 29. Juni 1981

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Würzburg

Vorstand: Prof. Dr. med. E. Bauereisen

DER SÄURE-BASEN-HAUSHALT DER EUTHERMISCH IN SITU PERFUNDIERTEN RATTENLEBER

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Rolf-Armin Jacobs

aus Würzburg

Würzburg, den 29. Juni 1981

Referent:	Prof. Dr. med. J. Lutz
Korreferent:	Prof. Dr. med. E. Bauereisen
Dekan:	Prof. Dr. med. K-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Juli 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen Eltern

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Die Geschichte der Leberperfusion	1
1.2.	Durchblutungsverhältnisse der Rattenleber, insbesondere unter den Bedingungen der Perfusion	2
2.	METHODIK	3
2.1.	Leberperfusion	3
2.1.1.	Operationsverlauf	3
2.1.2.	Versuchstiere	4
2.1.3.	Perfusionsmedien	4
2.1.4.	Perfusionsapparatur	7
2.1.5.	Durchführung der Experimente	8
2.2.	Analyse	10
2.2.1.	Sauerstoffmessung	12
2.2.1.1.	Messung des Sauerstoffgehaltes mit dem LEX O_2 CON	12
2.2.1.2.	Sauerstoffmessung mit der Platinelektrode	12
2.2.2.	pH-Bestimmung	13
2.2.3.	pCO_2-Bestimmung	14
2.3.	Berechnung der Ergebnisse	15
2.4.	Statistik	17
3.	ERGEBNISSE	19
3.1.	Auswahl der Perfusionsmedien	19
3.2.	Säure-Basen-Haushalt	23
3.2.1.	Freie H^+-Ionen-Konzentration als Maß für die Säurestärke im Extrazellularraum	23

Seite

3.2.2. pCO_2 und CO_2-Produktion als respiratorische Parameter des Säure-Basen-Status 28
3.2.2.1. CO_2-Produktion 28
3.2.2.2. pCO_2 29
3.2.3. Aktuelles Plasmabicarbonat und Basenabweichung als Parameter für die metabolische Komponente des Säure-Basen-Status 29
3.2.3.1. Basenabweichung (base excess) 32
3.2.3.2. Aktuelle Plasmabicarbonat-konzentration 34

4. DISKUSSION 38
4.1. Säure-Basen-Haushalt 38
4.2. Diskussion der Methodik 43

5. ZUSAMMENFASSUNG 49

6. LITERATURVERZEICHNIS 51

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0016

1. EINLEITUNG

1.1. Die Geschichte der Leberperfusion

Die Idee, physiologische Untersuchungen an isoliert perfundierten Organen vorzunehmen, wurde erstmals im letzten Jahrhundert verwirklicht. Bernard (1855), Jacoby (1890) und Brodie (1903) wendeten diese Methode bei der Leber an. Brodie's Anregungen sind auch heute noch in den modernen Perfusionstechniken unserer Tage von Bedeutung. Neben seinem Vorschlag, heterologes Blut als Medium zu verwenden, erachtete er es als sinnvoll, das zu untersuchende Organ in situ zu belassen.
Erneut aufgegriffen wurde die Methode von Lundsgaard und Nielssen (1936). Nachdem bis dahin nur Leberngrößerer Tierspezies (Hunde, Katzen, Kaninchen) verwendet wurden, begannen erstmals Britton (1941) und Trowell (1942) mit der Perfusion von Rattenlebern. Doch erst die Arbeitskreise von Miller (1951) und Brauer (1951) entwickelten moderne, auf Rattenlebern standardisierte Perfusionstechniken. So perfundierte Miller durch die Pfortader heparinisertes Rattenblut, welches über die Hohlvene wieder abfloß. Schimasseck (1962) modifizierte diese Methode, indem er ein halbsynthetisches Medium, bestehend aus Salzlösung, Rinderalbumin und gewaschenen Rindererythrozyten verwendete. Eine weitere Einschränkung der Komplexität des Perfusats wurde durch Scholz und Bücher (1965) mit der Entwicklung einer hämoglobinfreien Leberperfusion erreicht.
Betrachtet man die verschiedenen Vorteile der Perfusion eines isolierten Organs, so ist die verbreitete Anwendung dieser Methode in neuerer Zeit verständlich. Das zu untersuchende Organ ist den Einflüssen des Gesamtorganismus entzogen und schränkt somit die Komplexität ein. Das Kreislaufprinzip sowie die morphologische Organisation gleichen den Verhältnissen in vivo, wodurch Rückschlüsse auf

physiologische Verhältnisse möglich sind. Während der größte Teil der seitherigen Leberperfusionen bei Zimmertemperatur durchgeführt wurde, sollten die vorliegenden Untersuchungen bei Körpertemperaturen (euthermisch) vorgenommen werden, um bei den Versuchsbedingungen annähernd den normalen Sauerstovverbrauch und damit den Metabolitenumsatz aufrecht zu erhalten.

1.2. Durchblutungsverhältnisse der Rattenleber, insbesondere unter den Bedingungen der Perfusion

Die Sauerstoffversorgung der Leber wird durch die Pfortader und die A. hepatica gewährleistet, die in den Sinusoiden ihre gemeinsame Endstrecke haben und von denen die letztere autoregulatorische Fähigkeiten besitzt (Lutz et al. 1971). Der Anteil der A. hepatica an der Sauerstoffversorgung beträgt bei physiologischer Durchblutung ca. 40 % (Scholtholt 1971), ihr Anteil an der Gesamtdurchblutung liegt dagegen bei 20 % (Scholtholt 1970), andere Autoren wie Fischer et al. 1958 beschreiben 10 bis 18 %). Durch experimentelle Anhebung des Sauerstoffverbrauchs, z. B. durch Zugabe von Aminosäuren kann ihr Anteil auf 50 % der Gesamtdurchblutung gesteigert werden (Scholtholt 1970). Eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Leberzellen ist jedoch auch nach Ausschaltung der A. hepatica möglich, wenn das Pfortaderblut eine genügend hohe Sauerstoffsättigung aufweist (Brauer et al. 1951, Baker 1956). So konnten auch Benmark et al. (1961) zeigen, daß die Unterbindung der A. hepatica bei der Ratte zu keinen nachweisbaren Schädigungen innerhalb der Versuchsdauer führten.
Ziel dieser Arbeit war es, den Säure-Basen-Haushalt der Rattenleber unter verschiedenen euthermischen Perfusionsbedingungen zu untersuchen und eine vergleichende Darstellung heute verwendeter Perfusionsmedien zu erstellen.

2. METHODIK

2.1. Leberperfusion

2.1.1. Operationsverlauf

Die mit Äther betäubten Tiere wurden durch intraperitoneale Injektion von α-Chloralose in Diäthylurethan narkotisiert (Dosis: 70 mg/kg Körpergewicht Chloralose, als 7 %-ige Lösung, die mit Hilfe der 4-fachen Menge Urethan in Aqua dest. gelöst wurde (Lutz 1966). Dies gewährleistete eine weitgehende Erhaltung der Kreislaufreflexe (Molnar et al. 1964).
Nach medianer Laparotomiewurde das gesamte Intestinum aus der Bauchhöhle vorgelagert. Die Vena cava inferior und die Vena porta wurden mit ihren Zuflüssen freipräpariert und mobilisiert. Um beide wurden jeweils zwei lockere Ligaturen gelegt und die Seitenäste (Venae renales, Vena mesenterica superior und Vena lienalis) abgebunden, um das Abfließen von Blut oder später Perfusat über diese zu verhindern. Nach dem Unterbinden der Vena porta mittels der unteren Ligatur inzidierte man zwischen Darm- und Milzvene und führte einen Polyäthylenschlauch (1,5 mm Ø innen, 2,5 mm Ø außen) mit geriffelter Stahlspitze (1,6 mm Ø außen) ein, welche durch die obere Ligatur fixiert wurde. Die sich anschließende Vorperfusion von 1500 USP.E. Heparin (Liquemin^{R}, Roche), gelöst in 0,9 % NaCl-Lösung verhinderte die Koagulation des Blutes. Nun wurde die Vena cava inferior unterbunden, zwischen den beiden Nierenvenen inzidiert und ebenfalls ein Polyäthylenschlauch (2,2 mm Ø innen) eingelegt, der ebenfalls mit der oberen Ligatur fixiert wurde. Jetzt erfolgte der Anschluß an das Perfusionssystem und die Perfusion wurde mit einer Perfusionsgeschwindigkeit von 5 - 10 $ml_{/min}$ begonnen.

Mit einem Scherenschlag wurde der Thorax parasternal eröffnet, die Vena cava inferior oberhalb des Diaphragmas umschlungen und der ratteneigene Kreislauf durch Eröffnen des linken Ventrikels aufgehoben. Das in der ersten Minute aufgefangene venöse Blut wurde verworfen, um das Perfusionsmedium von den angehäuften Metaboliten freizuhalten. Mit der Thoraxeröffnung wurde über einen Zeitraum von ca. 1 bis 5 Minuten die Perfusionsgeschwindigkeit auf den angestrebten Wert gesteigert.
Die gesamte Präparation dauerte ca. 15 Minuten. Davon entfielen auf die Zeit vom Abbinden der Pfortader bis zum Anschluß an das Perfusionssystem 2 bis 3 Minuten. Nur während dieser Phase der Operation war die Leber nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt. Die Veränderungen des Lebergewebes durch kurzzeitigen Sauerstoffentzug sind nach den Untersuchungen von Grunst (1967) vollständig reversibel.

2.1.2. Versuchstiere

Als Versuchtiere dienten männliche und weibliche Wistar-Ratten eines Inzuchtstammes aus der Zucht des Physiologischen Institutes Würzburg. Es wurden Tiere mit einem Gewicht von 190 g bis 420 g, vorwiegend jedoch von 190 g bis 240 g verwendet. Die Ratten erhielten "Fuka"-Standardnahrung (Fuka Kraftfutterfabrik, R. Fundel KG, Ulm/Donau) und Wasser ad libitum.

2.1.3. Perfusionsmedium

Die in Tabelle 1 aufgeführten Perfusionslösungen kamen zur Anwendung, davon die ersten 4 zwangsläufig unter Zugabe von filtriertem Rinderblut (Rb).

Bezeichnung	Kolloidosmotische wirksame Bestandteile und O_2-Träger	Elektrolyte	Firma
HÄS-Lösung	Rinderblut mit Heparin: 35 ml HÄS : 60 g/l	Tyrode: 65 ml mit: Na+ : 137 mM/l K+ : 4 mM/l Ca++ : 2,8 mM/l Mg++ : 1,0 mM/l Cl- :120,3 mM/l HCO_3^- : 24,1 mM/l $H_2PO_4^-$: 0,4 mM/l	HÄS: Fresenius, Homburg v.d.H.
Dextran-Lösung	Rinderblut mit Heparin: 35 ml Dextran 60:60 g/l	Tyrode: 65 ml Elektrolyte: siehe oben	Dextran 60: Knoll, Ludwigshafen
Pluronic-Lösung	Rinderblut mit Heparin: 35 ml Pluronic F 108 : 30 g/l	Tyrode: 65 ml Elektrolyte: siehe oben	Pluronic F 108 BASF-Wyandotte Corp. Michigan USA
Schimasseck-Perfusionsmed.	gewaschene Rindererythrozyten: 24 ml Rinderalbumin: 26 g/l	Tyrode: 120 ml Elektrolyte: siehe oben	Rinderalbumin Bovine Alb. Fraktion V, Powder, Charge YL 0470 Welding & Co.,Hamburg
Fluosol DA-Dextran	Perfluordecalin : 140 g/l Perfluortripropylamin: 60 g/l Pluronic F-68 : 27 g/l Ei-Phospholipid : 4 g/l Glycerin: 8 g/l Dextran 60 : 30 g/l	Na+ : 92,1 mM/l K+ : 3,6 mM/l Mg++ : 1,5 mM/l Cl- : 88,0 mM/l HCO_3^- : 10,0 mM/l	Fluosol DA Green Cross Corp. Osaka, Japan

Tabelle 1: Zusammensetzung der Perfusionslösungen.

Mittleres Molekulargewicht für Dextran 60.000 und für Hydroxyäthylstärke 450.000.
Mittels Bicarbonat wurde der pH der Lösungen zu Versuchsbeginn auf 7,4 eingestellt. der mittlere arterielle Hämatokrit (Hkt) sowie der mittlere arterielle Sauerstoffgehalt der Lösungen unter Oxygenierung mit 95 % O_2 sind in Tabelle 2 aufgeführt.

	n	Hkt	ml O_2/100 ml
1. HÄS + Rb	9	11,69 ± 0,80	5,84 ± 0,17
2. Dextran + Rb	13	12,67 ± 1,17	6,52 ± 0,26
3. Pluronic + Rb	32	12,85 ± 0,40	6,00 ± 0,12
4. Albumin + RB	9	13,58 ± 0,46	8,02 ± 0,26
5. Fluosol DA	25	0	3,95 ± 0,07

Tabelle 2: Mittlerer arterieller Hämatokrit und mittlerer arterieller O_2-Gehalt der einzelnen Medien.

Bei den hämoglobinhaltigen Medien hängt der O_2-Gehalt weitgehend vom Hämatokrit ab. Mit Fluorcarbon als hämoglobinfreies Medium wurde immerhin ein O_2-Gehalt von fast 4 ml O_2/100 ml erreicht. Dennoch war der O_2-Gehalt signifikant niedriger als bei allen anderen Perfusaten (p jeweils kleiner 0,001).
Zur Herstellung des Schimasseck-Perfusionsmediums wurde frisches mit Heparin versetztes Rinderblut verwendet und die Erythrozyten viermal in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Rindererythrozyten zeigten sich als besonders geeignet, da sie nur wenig agglutinieren und einen kleineren Durchmesser als Rattenerythrozyten haben (Schimasseck 1963).

2.1.4. Perfusionsapparatur

Mittels einer Rollenpumpe wurde das Perfusat durch einen Diffusionsoxygenator gefördert, in dem es mit Sauerstoff gesättigt wurde (Scholz et al. 1973), während sich die gebildete CO_2-Konzentration dem des Gasgemisches anpasste (95 % O_2, 5 % CO_2).
Durch die Länge des für Gase permeablen Schlauches (9 m lang, 2 mm Ø innen, 0,2 mm Wandstärke) im Oxygenator gelang es, die Sauerstoffsättigung von der Durchflussgeschwindigkeit des Perfusats weitgehend unabhängig zu machen. Zur Erreichung einer konstanten Temperatur von 37,7° C wurde der Oxygenator mit einem Wassermantel umgeben. Im Anschluß daran durchlief das Medium einen Filter der Porengröße 50 µm (Firma Schleicher Schüll GmbH, 3354 Dassel), der das Einschwemmen von Thromben oder Verunreinigungen verhinderte.Danach wurde das Perfusat in mehreren Schlingen durch ein Wasserbad von 37° C geleitet, um dann die Elektroden für pH, Sauerstoff und Kohlendioxyd zu durchlaufen, die eine kontinuierliche Messung im arteriellen Teil des Kreislaufes gestatteten. Zum Auffangen von Luftblasen, sowie zur Druckmessung war vor der Pfortader ein Windkessel vorgeschaltet. Die Druckmessung erfolgte mit dem Meßkopf 23 Db der Firma Statham Corp.. Das Perfusat verließ die Leber über die in der Vena cava inferior liegenden Kanüle, passierte erneut eine Meßeinheit, bestehend aus pH, Kohlendioxyd- und Sauerstoffelektroden (Firma Eschweiler, Kiel) und wurde in einem Vorratsgefäß aufgefangen, in dem es mit einem Rührer durchmischt wurde. Sowohl das Vorratsgefäß als auch die Meßeinheit wurden durch einen Wassermantel auf 37° C erwärmt. Mit je einem zwischengeschalteten T-Stück im venösen und arteriellen Kreislaufteil erfolgten die Probeentnahmen.

Durch Abdecken der Bauchhöhle mit einer Plastikfolie wurde für die Leber eine feuchte Kammer geschaffen, deren Temperatur von einer Infrarotlampe und einer heizbaren Unterlage über ein eingebrachtes Kontakt-Thermometer auf 37° C gehalten wurde (Abb. 1).
Perfusionsgeschwindigkeit, Perfusionsdruck, Versuchsdauer, pO_2, pH und pCO_2 wurden kontinuierlich auf einem 6-Kanal-Schreiber registriert (Rikadenki, Tokio).

Variationen:

Eine genügende Sauerstoffsättigung konnte auch durch Durchperlen des Perfusats im Vorratsgefäß mittels einer Glasfritte (Firma Schott, Mainz) erreicht werden. Bei dieser Methode mußte allerdings ein Entschäumer zugesetzt werden, um ein Überlaufen des entstehenden Schaumes zu verhindern. Bewährt hat sich dabei Bayer Silicone 100 % (Firma Bayer, Leverkusen).
Die Verwendung eines Scheibenoxygenators hatte sich wegen den zu niedrig erreichbaren Sauerstoffkonzentrationen nicht bewährt.
Bei den Versuchen mit extracorporaler Perfusion wurde dieselbe Apparatur verwendet, die Leber befand sich dabei in einem temperierten und abgedeckten Gefäß.

2.1.5. Durchführung der Experimente

Nach der Präparation wurde die Ratte auf den Experimentiertisch überführt, an den Perfusionskreislauf angeschlossen und die Perfusionsgeschwindigkeit in kleinen Schritten auf die gewünschte Höhe gebracht. Nach Erreichen des steady states, ersichtlich an der Sauerstoffkonzentration und dem pH im venösen Schenkel, erfolgten die ersten Probeentnahmen. Venöse und arterielle Abnahme wurden gleichzeitig in einem

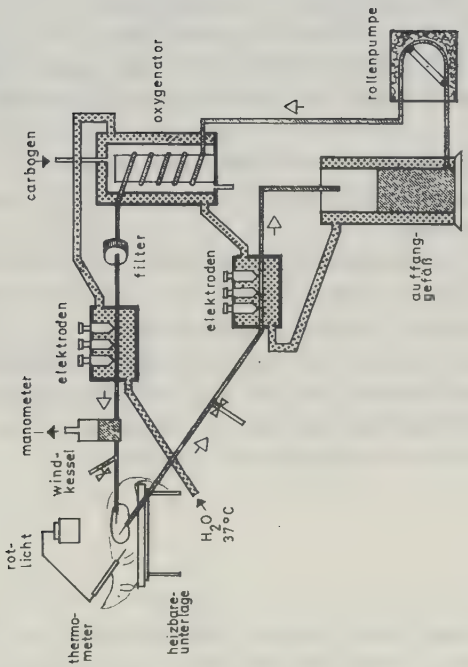


Abb. 1: Perfusionsapparatur

7,5-minütigen Abstand entnommen. Dabei wurde peinlichst auf Luftfreiheit bei der Entnahme geachtet, die Spritzen sofort mit Gummistopfen verschlossen und die Messungen unverzüglich durchgeführt. Eine nennenswerte, verfälschende Diffusion der Blutgase aus Plastikspritzen ist bei den verwendeten Gasdrucken nach Rosenberg & Price (1973) auch bei mehrminütiger Dauer noch nicht zu befürchten.
Zur Erzeugung einer metabolischen Azidose, sowie zur Überprüfung der maximalen Sauerstoffextraktion der Leber wurde die Perfusionsgeschwindigkeit in Stufen bis auf 5 ml/min reduziert.
Abbildung 2 zeigt die Abhängigkeit des arteriellen und venösen pH-Wertes von der Perfusionsstromstärke (I) unter HÄS als Perfusionsmedium.
Eine Reduktion der Perfusionsgeschwindigkeit unter 85 ml/(min x 100 g Leber) führte zum raschen Absinken des venösen pH-Wertes als Zeichen der metabolischen Azidose.
Jede Veränderung der Versuchsbedingungen erfolgte unmittelbar nach einer Probeentnahme, um bis zur nächsten Abnahme wieder einen stationären Zustand zu erreichen. Im allgemeinen wurde jeweils nur ein Parameter verändert.

2.2. Analyse

Aus jeder Probeentnahme erfolgten die Bestimmungen von pO_2, pH und pCO_2. Alle drei Elektroden befanden sich in einem Meßgerät der Firma Eschweiler, Kiel (Kombi-Analysator). Weiterhin wurde der O_2-Gehalt (s.u.) gemessen und der Hämatokrit mit der Mikro-Hämatokrit-Zentrifuge der Firma Heraeus-Christ-GmbH, Osterode, bestimmt. Die Ermittlung des Hämoglobingehaltes erfolgte nach dem Versuchsende.

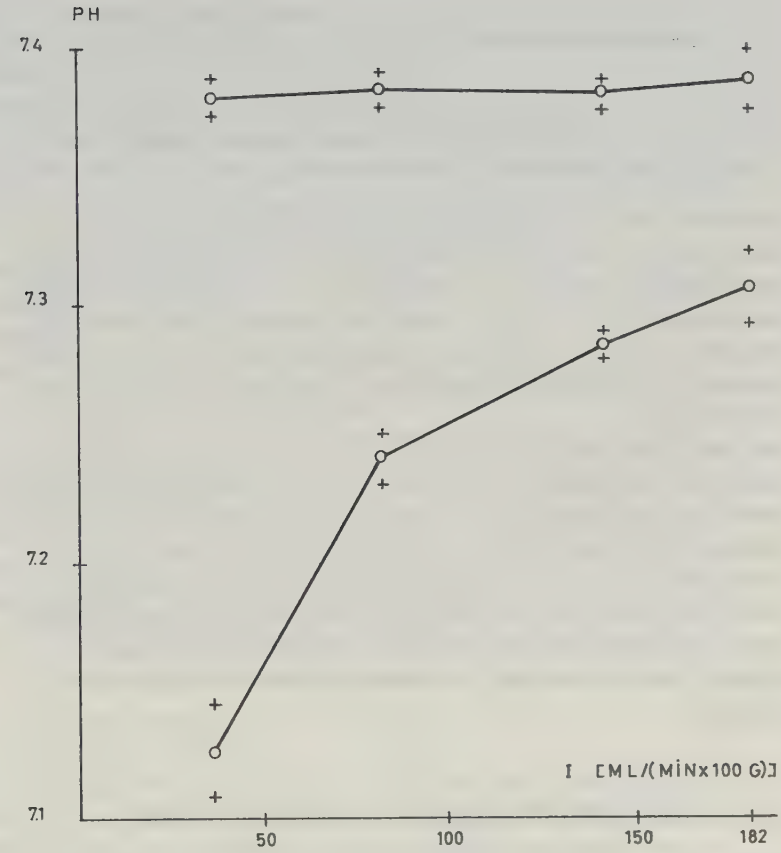


Abb. 2: pH_A und pH_V in Abhängigkeit vom Blutfluß (I).
Die Berechnung der Mittelwerte der pH-Werte erfolgte aus den arithmetischen Mittelwerten der zugehörigen H^+-Ionenkonzentration.

2.2.1. Sauerstoffmessung

2.2.1.1. Messung des Sauerstoffgehaltes mit dem LEX O_2 CON

Die Ermittlung des Sauerstoffgehaltes erfolgte mit einer galvanischen Zelle (Firma Lexington Instruments Corp. USA). Man erreichte damit die Meßgenauigkeit von van Slyke (1924), wie Valeri et al. (1972) nachweisen konnten. Die Vorteile gegenüber der van Slyke'schen Methode lagen jedoch in einer einfacheren Handhabung und in der schnelleren Durchführung der Messung.
Das Herzstück des Gerätes bildet die Meßzelle, bestehend aus einer Kohlenstoff-Kathode und einer Cadmium Anode, die durch mit Kaliumhydroxid beschichteten, porösen Fasern voneinander getrennt sind. Der die Zelle erreichende Sauerstoff wird an der Anode gebunden und setzt pro Molekül zwei Elektronen frei. Durch Impulszählung wird dem Rechenteil die Gesamtzahl der freigesetzten Elektronen übermittelt, der diese dann in Volumenprozent umrechnet und ausweist.

2.2.1.2. Sauerstoffmessung mit der Platinelektrode

Die Bestimmung des physikalisch gelösten Sauerstoffs im Perfusat erfolgte mit der Platinelektrode nach dem Clarkschen Prinzp (Clark 1956). Dabei werden O_2-Moleküle durch die negative Ladung der Platinanode wie folgt reduziert:

$$O_2 + 4e^- = 2\,O^{2-}$$

Beim Anlegen einer Spannung von 400 - 800 mV und konstanten Diffusionsbedingungen zwischen der O_2-haltigen Meßlösung und der Elektrodenoberfläche ist der Reduktionsstrom der Sauerstoffkonzentration und damit dem Sauerstoffpartialdruck proportional. Durch eine die Elektrode überziehende O_2 permeable Membran und ständiges Oszillieren der Probe in der Meßkammer zum Konzentrationsausgleich, erreicht man konstante Diffusionsbedingungen.
Zur Verwendung kam die von Lübbers u. Windisch (1962) entwickelte, stabiliserte Kugelelektrode in Ganzglasausführung.
Die Eichung erfolgte mit einem wasserdampf-gesättigten N_2/CO_2 Gasgemisch (87,7 % N_2, 12,3 % CO_2) zur Bestimmung des Nullpunktes und mit einem wasserdampf-gesättigten O_2-haltigen Gasgemisch (19,9 % O_2, 3,6 % CO_2, 76,5 % N_2) zur Empfindlichkeitseinstellung. Die Empfindlichkeitseinstellung wurde sowohl während als auch am Ende des Versuches nochmals überprüft. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck in den Hb-haltigen Perfusaten wurde oberhalb von 300 mm Hg gehalten, für Fluosol lag er bei 500 mm Hg.

2.2.2. pH-Bestimmung

Die pH-Messung erfolgte mit einer üblichen Glaselektrode der Firma Eschweiler, Kiel. Dabei werden die Potentialdifferenzen an den Phasengrenzen (Meßlösung/Quellschicht) zu einer Bezugslösung gemessen. Der pH-Wert berechnete sich dann aus der Nernstschen Gleichung.

$$(mV)\ E = - Nf \times (pHa - pHi)$$

pHa = pH der Probe
pHi = pH der Bezugslösung
Nf = Nernstscher Potentialfaktor = - 0,1985 x T

Die Elektroden bestanden aus Silber/Silberchlorid, wobei die Meßelektrode von einer Lösung aus gepufferter Kaliumchloridlösung unter der ionendurchlässigen Glasschicht umgeben war. Die Bezugselektrode wurde dagegen von einer gesättigten Kaliumchloridlösung umgeben und stand über eine Magnesiafritte mit der Meßlösung in Verbindung. Die Eichung erfolgte mit der Standardpufferlösung nach DIN 19266 (basierend auf den Messungen von Bates 1962). Das Asymetriepotential wurde mit einem Puffer von pH 6,84 abgeglichen, die Steilheit der Kennlinie wurde durch einen Puffer von pH 7,38 reguliert.

2.2.3. pCO_2-Bestimmung

Die pCO_2-Bestimmung wurde mit einer modifizierten pH-Elektrode nach Gleichmann & Lübbers (1960) der Firma Eschweiler, Kiel, durchgeführt. Gemessen wurde der pH einer Bicarbonatlösung, die durch eine CO_2 permeable Membran von der Probe getrennt war. Eine pH-Änderung der Pufferlösung während der Messung resultiert aus der Menge an diffundiertem CO_2 und ist somit dem pCO_2 proportional. Die Berechnung des pCO_2 erfolgt mit der Gleichung nach Henderson-Hasselbalch

$$pH = pka + \log \frac{(HCO_3^-)}{pCO_2 \times a}$$

pka = negativer Logarithmus der Dissoziationskonstanten für H_2CO_3 ($\sim 6{,}1$)

a = molarer Löslichkeitskoeffizient für CO_2 ($\sim 0{,}03$)

Die Elektrode wurde mit zwei wasserdampf-gesättigten Gasgemischen geeicht, wobei die Asymetriepotentialeinstellung über ein Gasgemisch mit 3,5 Vol % CO_2 und die Empfindlichkeitseinstellung über ein Gasgemisch mit 12,3 Vol % CO_2 erfolgte.

2.3. Berechnung der Ergebnisse

Mit den oben beschriebenen Parametern, dem Körpergewicht des einzelnen Versuchstieres und der variablen Perfusionsstromstärke errechneten sich mit Hilfe der Groß-Rechenanlage (AEG-Telefunken, TF 440) des Rechenzentrums der Universität Würzburg nachstehende Werte:

1. Hämoglobingehalt (Hb)
   Mit einem mittleren Hämoglobingehalt in Rindererythrozyten von 33 g Hb/dl errechnete sich der Hb-Gehalt aus der Gleichung

$$Hb = (0{,}33\ Hk_{art} + 0{,}33\ Hk_{ven}) : 2\ (g/dl)$$

   Die Ermittlung des Hämatokrits (Hkt) erfolgte durch zweifache Bestimmung aus jeder Probe mit der Mikro-Zentrifuge. Zur Kontrolle des Hämoglobingehaltes wurden am Ende des Versuches einzelne Bestimmungen nach der Cyanmethode durchgeführt.

2. Die Stromstärke pro 100 g Leberfeuchtgewicht = I (ml Perfusionslösung/(min x 100 g Leberfeuchtgewicht)
   Das Leberfeuchtgewicht wurde am Ende eines jeden Versuches auf einer Analysenwaage bestimmt. Es betrug durchschnittlich 38,6 g/kg Rattengewicht ± 0,6922 (n = 112).

3. O_2-Verbrauch (V)
   $V = (AG-VG) \times I/100$ ($ml O_2$/min x 100 g Leberfeuchtgewicht)
   AG = arterieller O_2-Gehalt ($ml O_2$)
   VG = venöser O_2-Gehalt ($ml O_2$)

4. O_2-Angebot (A)

   $A = AG \times I/100$ ($ml O_2/min \times 100$ g Leberfeuchtgewicht)

5. O_2-Extraktion (EO_2)

   EO_2 (%) = $V \times 100/A$

6. Veno-arterielle Differenz an freien H^+-Ionen (FHD)

   $FHD = 10^{9 - pHV} - 10^{9 - pHA}$ (nMol H^+/l)

   pHV = venöser pH
   pHA = arterieller pH

7. Veno-arterielle Differenz an freien H^+-Ionen pro Zeiteinheit und Leberfeuchtgewicht (FHDT)

   FHDT = FHD x I (pMol H^+/min x 100 g Leberfeuchtgewicht)

8. base excess (BE)

   $BE = (1 - 0{,}0143 \times Hb) \times (Bic - 24) - (9{,}5 + 1{,}63 \times Hb) \times (7{,}4 - pH)$, (mMol/l)

   Bic = Bicarbonat

   Die base excess Berechnung geht auf Siggaard-Andersen (1974) zurück.

9. Differenz der veno-arteriellen Konzentration an titrierbaren H^+-Ionen (THD)

   $THD = BE_V - BE_A$ (mMol H^+/l)

10. Differenz der veno-arteriellen Konzentration an titrierbaren H^+-Ionen pro Zeiteinheit und Leberfeuchtgewicht (THDT)

    THDT = THD x I (µMol H^+/min x 100 g Leberfeuchtgewicht)

11. Bicarbonat (Bic) synonym für HCO_3^-

$$Bic = 0{,}03 \times PCO_2 \times 10^{pH - 6{,}1} \quad (mMol/l)$$

12. Veno-arterielle Bicarbonatdifferenz (DBic)

$$DBic = Bic_{ven} - Bic_{art} \quad (mMol/l)$$

13. Bicarbonat-Abstrom (DBicT)

$$DBicT = DBic \times I \quad (mMol\ HCO_3^-/(min \times 100\ g\ Leber))$$

14. Totaler CO_2-Gehalt (TCO_2)

$$TCO_2 = 0{,}03 \times pCO_2 + Bic \quad (mMol\ CO_2/l)$$

15. CO_2-Produktion des Lebergewebes ($PDCO_2$)

$$PDCO_2 = I \times (TCO_{2\ ven} - TCO_{2\ art}) \quad (\mu Mol/(min \times 100\ g\ Leber))$$

16. Veno-arterielle Differenz des Kohlendioxydpartialdruckes ($DpCO_2$)

$$DpCO_2 = pCO_{2\ ven} - pCO_{2\ art} \quad (mmHg)$$

2.4. Statistik

Zur statistischen Auswertung wurden berechnet:

1. Arithmetischer Mittelwert ($\bar{x}$)

$$\bar{x} = \frac{S(x)}{n}$$

$S(x)$ = Summe aller Meßwerte
n = Anzahl der Meßwerte

2. Standardabweichung (s)

$$s = \sqrt{\frac{S(x-\bar{x})^2}{n-1}}$$

x = Einzelwert

3. Mittlerer Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$)

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

s = Standardabweichung

4. t-Test

Zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Meßreihe kam der t-Test zur Anwendung.

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{Sd} \quad ; \quad Sd = \sqrt{\frac{S_{x1} + S_{x2}}{n_1 + n_2 - 2} \times \frac{n_1 + n_2}{n_1 \times n_2}}$$

$S_x = S\,(x - \bar{x})^2$ = Summe der Quadrate aller Abweichungen der Einzelwerte vom Mittelwert.

Der Unterschied der Mittelwerte galt als signifikant, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) weniger als 5 % betrug. p wurde aus den Tafeln für die Student Verteilung bestimmt.

3. E R G E B N I S S E

3.1. Auswahl der Perfusionsmedien

Zur Bestimmung des Säure-Basen-Haushaltes im Blut dienen als wichtigste Parameter der pH-Wert, pCO_2 und der base excess, berechnet aus dem Bicarbonat (Siggaard-Andersen 1974). Die Abhängigkeit dieser drei Größen zeigt die Henderson-Hasselbalch-Gleichung (1916), angewandt am Bicarbonatpuffersystem des Blutes (siehe S. 14).

$$pH = pk_a + \log (HCO_3^-) / a \times pCO_2$$

pk_a = 6,10; thermodynamischer Dissoziationsexponent

a =0,0301; molarer Absorptionskoeffizient für CO_2

Während der pH-Wert lediglich die Sauerstoffionenaktivität einer Lösung ausdrückt und somit ein Maß für die Säurestärke im Extrazellulärraum darstellt, kennzeichnen pCO_2 und base excess (bzw. das Bicarbonat) die "respiratorischen" bzw. "metabolischen" Parameter des Säure-Basen-Haushaltes.

Tabelle 3 gibt eine vergleichende Darstellung der arteriellen Säure-Basen-Parameter der einzelnen Perfusionsmedien wieder. Sie verstehen sich als Mittelwerte ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$), berechnet aus den jeweiligen Durchschnitten, der während der Versuchsdauer gemessenen Größen.

	Fluosol	Dextran	Albumin	Pluronic	HÄS
pH	7,412 ± 0,0242	7,274 ± 0,0273	7,302 ± 0,033	7,3451 ± 0,0171	7,327 ± 0,0149
pCO_2	36,8 ± 1,988	42,3 ± 1,6898	41,66 ± 1,9526	44,48 ± 1,6086	45,72 ± 3,522
Bic	24,49 ± 2,464	19,598 ± 1,213	20,25 ± 1,5208	24,646 ± 1,3643	23,991 ± 1,7949
BE	+ 0,588 ± 2,655	- 5,277 ± 1,776	- 5,054 ± 1,8713	- 0,1019 ± 1,4972	- 0,982 ± 1,6759
n	25	13	9	32	9

Tabelle 3: Zusammenstellung der arteriellen Säure-Basen-Parameter der einzelnen Perfusionsmedien

Fluosol hatte gegenüber allen anderen Lösungen einen signifikant höheren pH-Wert und kam dem physiologischen pH-Wert am nächsten ($p_{Dextran} \leq 0{,}002$, $p_{Alb., Plur., HÄS} \leq 0{,}05$). Die pH-Werte der anderen Perfusionsmedien unterschieden sich nicht signifikant voneinander.
Beim pCO_2 zeigten sich außer bei Fluosol/Pluronic mit $p \leq 0{,}01$ und Fluosol/HÄS mit $p \leq 0{,}05$ keine signifikanten Unterschiede.
Signifikante Differenzen ergaben sich beim arteriellen Bicarbonat nur zwischen Dextran/Pluronic und Dextran/HÄS mit $p \leq 0{,}05$, wobei Dextran signifikant niedrigere Bicarbonat-Werte erreichte.

Beim base excess zeigten sich bei allen Medien aufgrund der großen Streuung keine signifikanten Unterschiede.

Die Ödembereitschaft bei Rattenlebern nach Perfusion mit verschiedenen Medien ist durch die H_2O-Gehalte in Abbildung 3 aufgezeigt. Sie errechneten sich aus der Differenz von Leberfeucht- und Trockengewicht und wurden in % H_2O angegeben. Dabei ist im Falle der Perfusion mit Fluosol jedoch zu berücksichtigen, daß auch die in der Leber verbleibenden Perfusionsrückstände dieser relativ schweren Substanz (D = 1,9) bei der Trocknung verdampft werden, mithin einen erhöhten Wasseranteil vortäuschen.

Unterschiede zeigten sich nur bei Fluosol und HÄS, wobei der H_2O-Gehalt nach Fluosolperfusion signifikant höher (Fluosol/$_{Alb., Dextran, Plur., HÄS}$ $p \leq 0{,}001$), der H_2O-Gehalt nach HÄS-Perfusion signifikant niedriger (HÄS/Dextran, Alb $p \leq 0{,}01$, HÄS/Pluronic $p \leq 0{,}02$, HÄS/Fluosol $p \leq 0{,}001$) lag.

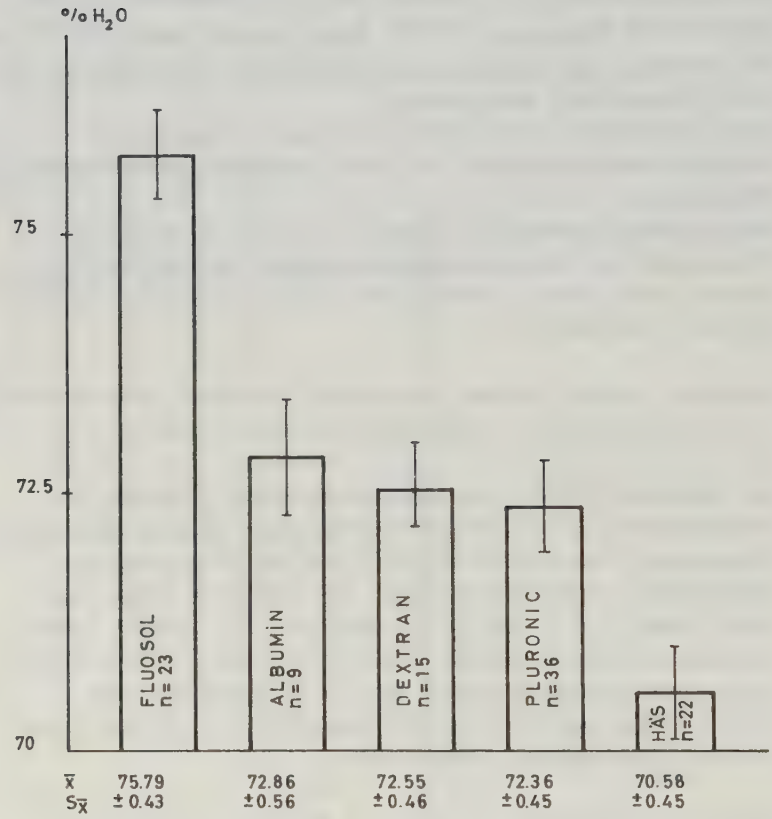


Abb. 3: H_2O-Gehalt der Rattenlebern nach Perfusion mit Fluosol, Albumin, Dextran, Pluronic und HÄS. Die Fluosolsäule enthält auch noch einen Anteil an verdampftem Perfluorcarbon.

Insgesamt gesehen nahm Fluosol eine Sonderstellung gegenüber den anderen Perfusionsmedien ein, da es ohne Erythrocyten zur euthermischen Perfusion verwendet werden kann. Es wurden deshalb in den folgenden Betrachtungen zum Säure-Basen-Haushalt Fluosol und andererseits HÄS als die wichtigsten Vertreter der übrigen Lösungen verwendet. Trotz hämoglobinfreier Perfusion mit Fluosol ließ sich ein Sauerstoffverbrauch von 6,47 $\pm$ 0,34 ml/min x 100 g Leberfeuchtgewicht bei einem O_2-Angebot von 10,1 $\pm$ 0,9 ml/min x 100 g Leberfeuchtgewicht und einer Perfusionsgeschwindigkeit von 263 ml/min x 100 g Leberfeuchtgewicht erreichen (Lutz et al. 1978).

Eine vergleichende Darstellung des Säure-Basen-Status unter beiden Medien ist für alle benutzten Perfusionsstärken nicht möglich. So machte der rasch ansteigende Perfusionsdruck bei Verwendung von HÄS die Erhöhung der Perfusionsstromstärke unmöglich (Abb. 4). Der Grund dafür liegt in der höheren Viskosität der HÄS-Lösung (Molekulargewicht 450.000, Zusatz von Rindererythrozyten mit einem durchschnittlichen Hkt von 11,69 $\pm$ 0,80 %.

3.2. Säure-Basen-Haushalt

3.2.1. Freie H^+-Ionen-Konzentration als Maß für die Säurestärke im Extrazellularraum

In sehr stark verdünnten Lösungen ist die Konzentration der Wasserstoffionen gleich der H^+-Ionen-Aktivität. Bei Blut sowie dem hämoglobinfreien Perfusat Fluosol sind die H^+-Ionen-Konzentrationen sehr klein, so daß sie sich wahrscheinlich wie unendlich stark verdünnte Lösungen verhalten. Im Gegensatz zum pH-Wert als logarithmische Größe

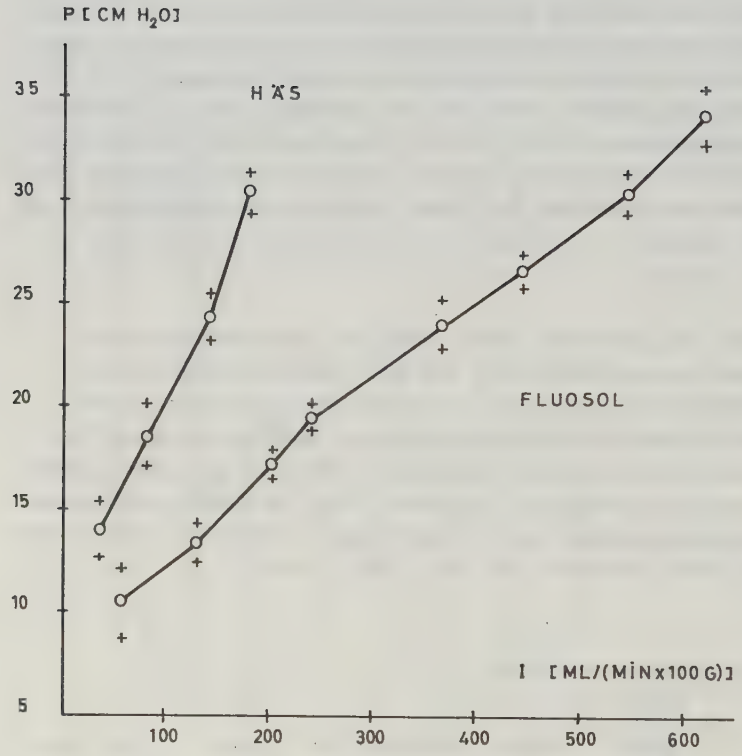


Abb. 4: Perfusionsdrücke von HÄS und Fluosol in Abhängigkeit zur Perfusionsstromstärke

lassen sich die arithmetischen Mittelwerte der dazugehörigen H^+-Ionen-Konzentrationen zu vergleichenden Untersuchungen verwenden.

Abb. 5 zeigt die veno-arteriellen Differenzen der freien H^+-Ionen-Konzentrationen (FHD) in Abhängigkeit zur Perfusionsgeschwindigkeit (I) in der Vena porta sowohl von HÄS als auch von Fluosol. Aufgrund der oben beschriebenen starken Abweichung der Perfusionsgeschwindigkeiten bei HÄS und Fluosol wurden hier ebenso wie in den folgenden Abbildungen beide Medien getrennt aufgetragen.

Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der FHD bei Minderdurchblutung. So lag bei Reduktion der Perfusionsgeschwindigkeit auf 20 % der Anfangsgröße die freie H^+-Ionen-Konzentration mit HÄS bei $32{,}12 \times 10^{-9}$ Mol/l ($p \leq 0{,}001$) und mit Fluosol bei $21{,}15 \times 10^{-9}$ Mol/l ($p \leq 0{,}001$). Die Unterschiede der FHD zwischen Fluosol und HÄS bei 100 % Flow waren nicht signifikant.

Um die pro Zeiteinheit und Leberfeuchtgewicht abgegebene Menge freier H^+-Ionen (FHDT) zu berechnen, multipliziert man FHD mit der Durchblutungsgröße I. In Abbildung 6 wurden die FHDT-Werte in Abhängigkeit zur Perfusionsstromstärke I aufgetragen.

Mit steigender Perfusionsgeschwindigkeit zeigte sich bei beiden Medien ein Anwachsen der ausgeschwemmten Protonenmenge, wobei die resultierenden Werte nicht die gesamte in der Leber gebildete Säuremenge widerspiegeln, sondern ausschließlich ein Maß für den Abstrom der dissoziierten H^+-Ionen-Menge darstellen.
Die Steigerung der Perfusionsgeschwindigkeit bei Fluosol über den 100 % Flow von HÄS hinaus erbrachte weiterhin eine signifikante Erhöhung der H^+-Ionen Ausschwemmung ($p \leq 0{,}001$).

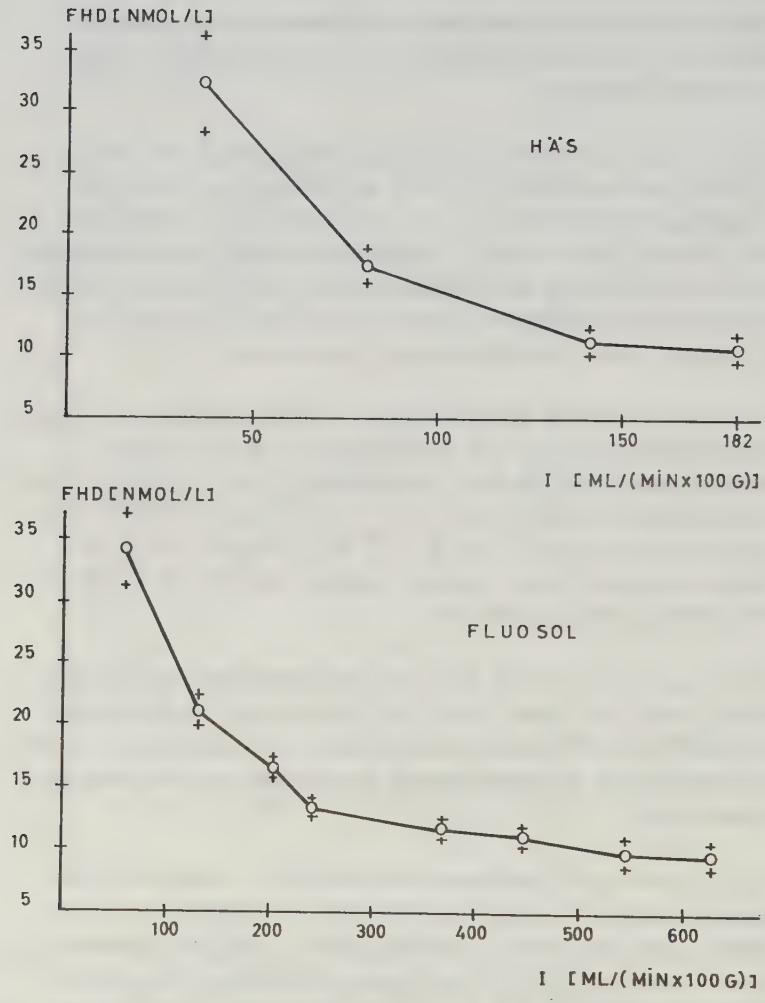


Abb. 5: Die veno-arteriellen Differenzen an freien H^+-Ionenkonzentrationen (FHD) in Abhängigkeit von der Perfusionsstromstärke (I) bei HÄS und Fluosol

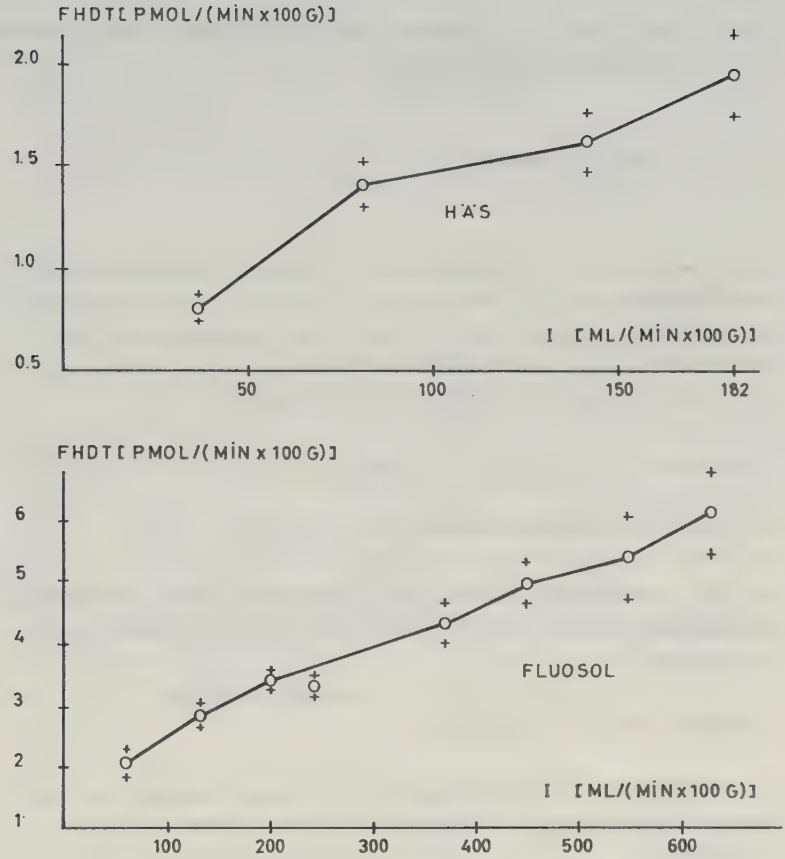


Abb. 6: Die pro Zeiteinheit und Lebergewicht abgegebene Menge freier H^+-Ionen (FHDT) als Funktion der Perfusionsstromstärke (I) bei HÄS und Fluosol. Die eingezeichneten Werte verstehen sich als Mittelwerte mit Standardabweichung ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) der in den einzelnen Stufen bestimmten Größen.

3.2.2. pCO_2 und CO_2-Produktion als respiratorische Parameter des Säure-Basen-Status

3.2.2.1. CO_2 -Produktion

Die Gesamtmenge CO_2 im Blut teilt sich auf in gelöstes CO_2, Kohlensäure und Bicarbonationen. Sowohl die Konzentration an gelöstem Kohlendioxyd als auch die Konzentration der Kohlensäure sind dem Kohlendioxydpartialdruck (pCO_2) proportional (Davenport 1973).

$$(\text{gelöstes } CO_2 + H_2CO_3) = a \times pCO_2 \qquad (1)$$

a = Löslichkeitskoeffizient für CO_2 (siehe S. 14)

Da die Plasmakonzentration an gelöstem CO_2 etwa tausendmal größer ist als die der Kohlensäure, läßt sich vereinfacht schreiben:

$$(\text{gelöstes } CO_2) = a \times pCO_2 \qquad (2)$$

Die Gesamtmenge CO_2 im Plasma ergibt sich demnach aus der Summe der Konzentrationen von Bicarbonat (HCO_3^-) und gelöstem CO_2.

$$(CO_2 \text{ gesamt}) = (CO_2 \text{ gelöst}) + (HCO_3^-) \qquad (3)$$

Abbildung 7 zeigt den Abstrom von CO_2 ($PDCO_2$) aus der Leber in Abhängigkeit vom Blutfluß (I).
Bei Erhöhung der Perfusionsgeschwindigkeit stieg die Abgabe von Gesamt-CO_2 signifikant an. Wie jedoch aus Gleichung (3) zu erkennen ist, ist dafür im wesentlichen die steigende

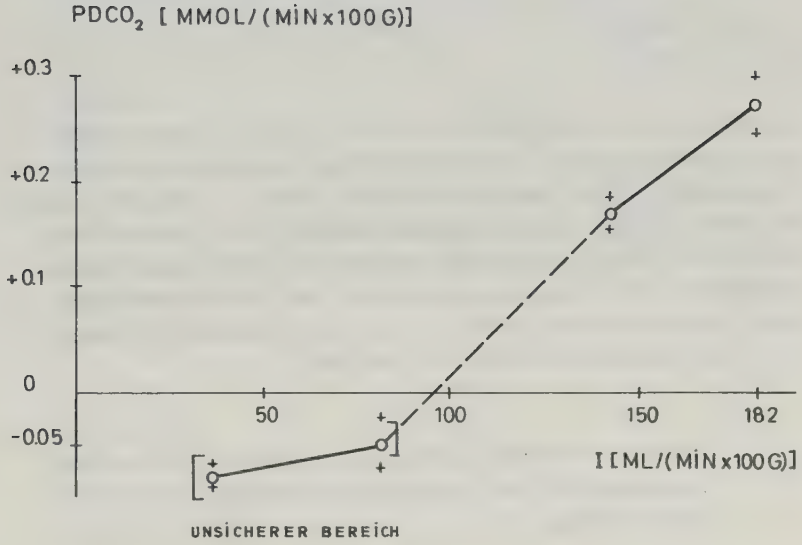


Abb. 7: Der CO_2-Abstrom pro Minute und 100 g Leberfeuchtgewicht ($PDCO_2$) in Abhängigkeit von der Perfusionsstromstärke (I). Unterhalb einer Perfusionsstromstärke von 100 ml/min bleibt die Bilanz für CO_2 unsicher.

Bicarbonatkonzentration verantwortlich (Kapitel 3.2.3.). Bei niedrigen Perfusionsstärken bleibt jedoch die Bestimmung der auszuscheidenden CO_2-Menge zu unsicher, als daß quantitative Angaben darüber gemacht werden könnten.

3.2.2.2. pCO_2

Im Gegensatz zum Gesamt-CO_2-Abstrom fiel die veno-arterielle pCO_2-Differenz mit zunehmender Perfusionsgeschwindigkeit ab (Abbildung 8). Die Begründung dafür liegt in dem schnelleren Abtransport auch einer vermehrt gebildeten CO_2-Menge. Der arterielle pCO_2 war aufgrund der Versuchsanordnung relativ konstant. Nach einem raschen Abfall der veno-arteriellen pCO_2-Differenz blieb diese selbst bei maximaler Steigerung der Perfusionsgeschwindigkeit konstant.

3.2.3. Aktuelles Plasmabicarbonat und Basenabweichung als Parameter für die metabolische Komponente des Säure-Basen-Status

Welcher Parameter die metabolische Komponente des Säure-Basen-Status hinreichend charakterisiert, wird unterschiedlich beurteilt. Einerseits soll er möglichst unabhängig von der respiratorischen Komponente wie dem pCO_2 sein, andererseits erwartet man in der angegebenen Größe ein aktuelles Konzentrationsverhalten in vivo. Müller-Plathe (1973) erachtete die Basenabweichung in der base-excess-Konzeption von Siggaard-Andersen und Engel (1960) als am besten geeignet. Die zusätzliche Kenntnis des aktuellen Plasmabicarbonats liefert wertvolle Informationen bei respiratorischen Störungen, die sehr wohl die metabolischen Parameter beeinflussen können.

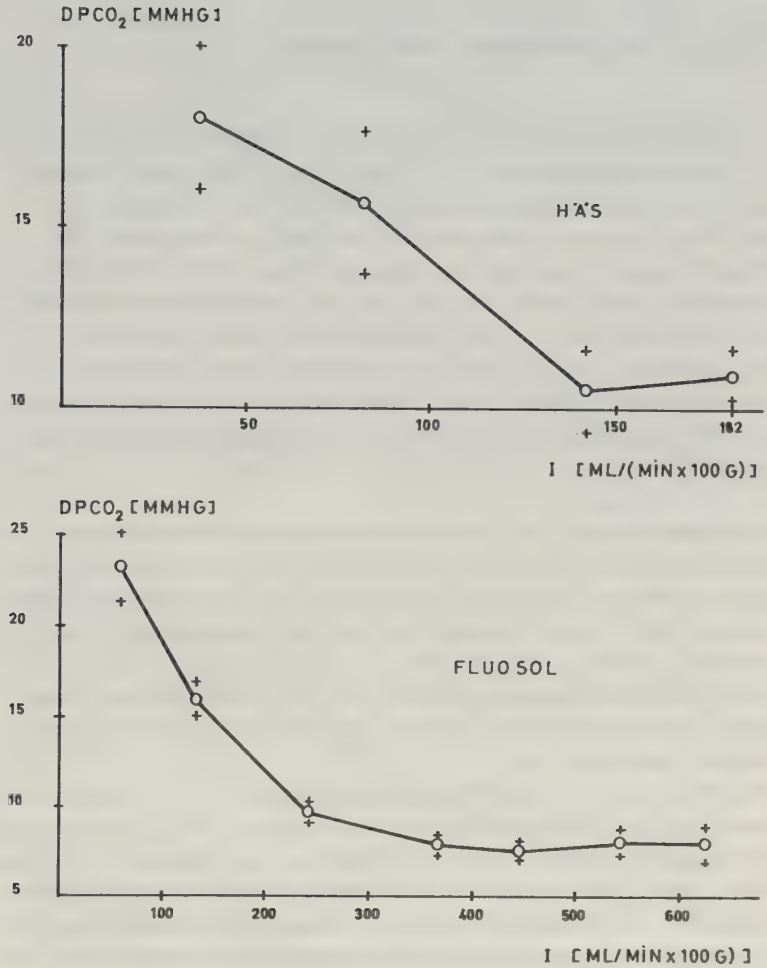


Abb. 8: Die veno-arteriellen Differenzen des Kohlendioxyd-Partialdruckes (pCO_2) in Abhängigkeit von der Perfusionsstromstärke (I).

3.2.3.1. Basenabweichung (base excess)

Bei der Bestimmung des pH-Wertes als Maß für die freie H^+-Ionen-Konzentration wird die aktuelle Acidität aufgrund der Pufferwirkung des Blutes nicht erfasst. Anders verhält es sich beim base excess, der per definitionem die Basenkonzentration des volloxygenierten Blutes darstellt, gemessen durch Titration mit starker Säure beziehungsweise mit starker Base bis zum Endpunkt pH 7,40 bei einem pCO_2 von 40 mm Hg und 37° C. Die Basenabweichung gibt somit an, wieviel mMol Base pro Liter Blut überschüssig oder zuwenig vorhanden ist. Ihre Größe zeigt keine physikalisch-chemische Abhängigkeit vom pCO_2.

Abbildung 9 gibt die veno-arteriellen Differenzen der titrierbaren H^+-Ionen-Konzentration (THD) mit HÄS und Fluosol als Perfusionsmedien in Abhängigkeit von der Perfusionsstromstärke wieder. Anhand der Größenordnung mMol/l im Vergleich zu nMol/l bei der freien H^+-Ionen-Konzentration läßt sich erkennen, daß der größte Teil der entstehenden Säurewerte der pH-Messung aufgrund der Pufferwirkung des Blutes nicht zugänglich ist.
Bei Reduktion der Perfusionsgeschwindigkeit auf jeweils 20 % des Flow kam es zum signifikanten Anstieg der titrierbaren H^+-Ionen-Konzentration. So erreichten die Säurewerte Beträge von 6 mMol titr. H^+/l bei HÄS und 3,75 mMol titr. H^+/l bei Fluosol. In diesen Werten ist zu einem bedeutenden Anteil die veno-arterielle Bicarbonat-Konzentration enthalten, die oft 41 % ausmachte (Kapitel 3.2.3.2.).

Den Abstrom der produzierten Säuremenge (THDT) erhält man wieder durch Multiplikation der titrierbaren H^+-Ionen-Konzentration mit der Perfusionsstromstärke (I). In Abbildung 10 ist die pro Zeiteinheit abgegebene titrierbare

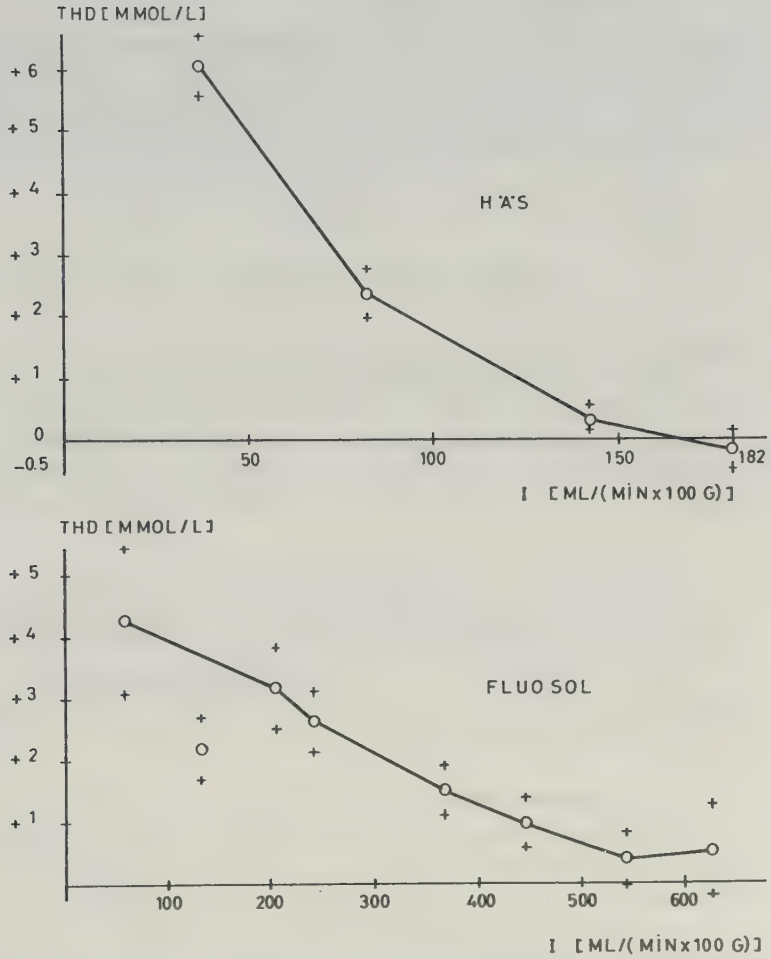


Abb. 9: Die veno-arteriellen Differenzen der titrierbaren H^+-Ionen-Konzentration (THD) in Abhängigkeit von Perfusionsstromstärke für HÄS und Fluosol. Die Berechnung erfolgte über den base excess. Sie stellen wieder Mittelwerte mit Standardabweichung ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) dar.

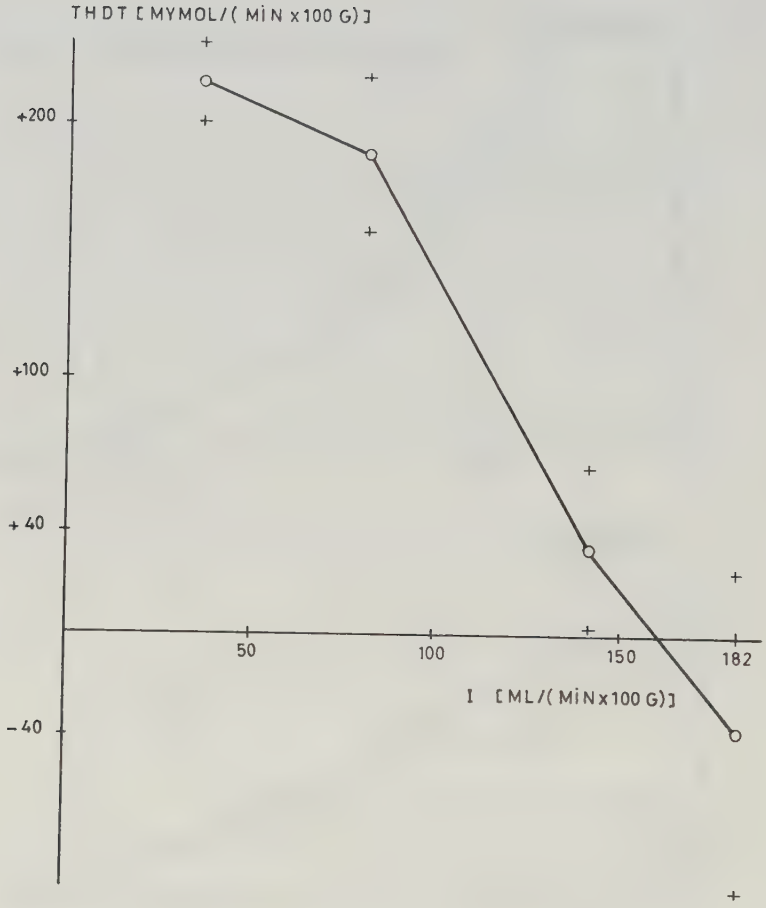


Abb. 10: Die pro Zeiteinheit abgegebene titrierbare H^+-Ionen-Menge (THDT) mit HÄS als Perfusionsmedium in Abhängigkeit von der Perfusionsstromstärke (I). Negative Werte auf Ordinate drücken einen Verbrauch an H^+-Ionen aus, wie er etwa beim Milchsäureabbau entsteht.

H^+-Ionen-Menge in Abhängigkeit von der Perfusionsstromstärke aufgetragen. Es zeigt sich ein vermehrter Abstrom der Säuremenge bei Senkung der Perfusionsgeschwindigkeit. Unter Ischämiebedingungen wurde eine Säureabgabe von 0,215 mMol titr. H^+/(min x 100 g Leber) erreicht.

3.2.3.2. Aktuelle Plasmabicarbonatkonzentration

Das aktuelle Plasmabicarbonat (Bic) läßt sich bei bekannten pH und pCO_2 aus der umgeformten Henderson-Hasselbalch-Gleichung errechnen (Kapitel 2.3.) und stellte eine aktuelle Konzentration dar. Durch die starke Abhängigkeit vom pCO_2 spiegelt das Bicarbonat auch Einflüsse durch die respiratorische Komponente wider.

Die veno-arterielle Bicarbonatdifferenz (DBic) nahm erst bei einer Steigerung des Flow über 50 % positive Werte an (siehe Abbildung 11). Dem Blut wurde also unterhalb dieser Perfusionsgeschwindigkeit während der Leberpassage Bicarbonat entzogen. Bei Ischämie (Flow von 20 %) war der Bicarbonatverlust mit - 2,47 mMol/l erwartungsgemäß am höchsten.

Dementsprechend wies auch der Bicarbonat-Abstrom pro Zeiteinheit (DBicT) bei Minderdurchblutung negative Werte (= Verlust) auf (Abbildung 12). Erst nach Erhöhung des Blutflußes über 50 % der Volldurchblutung kam es zu einer Abgabe von Bicarbonat aus dem Leberparenchym an das Perfusionsmedium. Es ergaben sich für ischämische Verhältnisse ein Bicarbonatverlust von - 0,0901 mMol HCO_3^-/(min x 100 g Leber) und für die Volldurchblutung ein Bicarbonatabstrom von 0,2830 mMol HCO_3^-/(min x 100 g Leber).

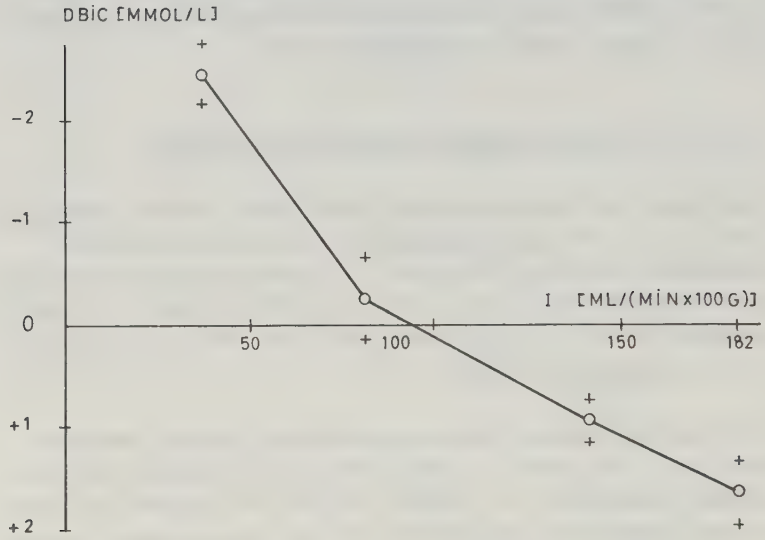


Abb. 11: Die veno-arterielle Bicarbonatdifferenz (DBic) als Funktion der Perfusionsstromstärke (I). Die Darstellung erfolgt am Beispiel von HÄS als Perfusionsmedium, da sich wegen größerer Schwankungen bei Fluosol keine so deutlichen Ergebnisse erzielen ließen. Die negativen Werte auf der Ordinate entsprechen einem Defizit an Bicarbonat und sind analog den Säurewerten nach oben aufgetragen.

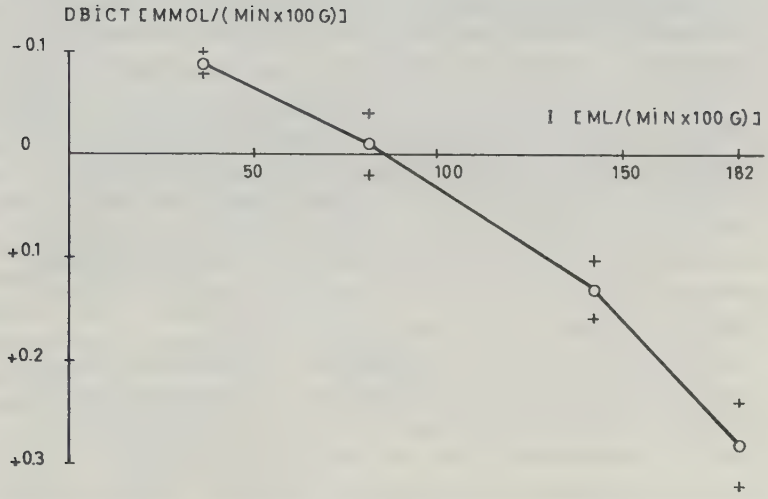


Abb. 12: Der Bicarbonatverlust und -abstrom pro Zeiteinheit (DBic) in Abhängigkeit von der Durchblutungsgröße (I) für HÄS.

4. DISKUSSION

4.1. Säure-Basen-Haushalt

Die Leber übt als größtes Organ eine Kontrollfunktion im Intermediärstoffwechsel aus. Ihre zentrale Stellung erklärt die einzigartige Gefäßversorgung. Sie nimmt nicht nur durch den Pfortaderkreislauf die aus dem Verdauungstrakt resorbierten Stoffe auf, sondern wirkt über die Arteria hepatica auch als Filter im übrigen Kreislauf. Beide Zuflußbahnen münden in der gemeinsamen Austauschstrecke, den Sinusoiden, um dann in den Venae hepaticae ihren Abfluß zu finden. Alle drei Gefäßsysteme unterliegen mehr oder weniger der gegenseitigen Beeinflußung durch die glatte Gefäßmuskulatur (Lutz, Bauereisen, 1971).
Zur Aufrechterhaltung der metabolischen Homeostase des Gesamtorganismus ist eine ausreichende Durchblutung der Leber dringende Voraussetzung. Da die Leberzelle im Gegensatz zur Muskelzelle, die im Kreatininphosphat eine relativ große Energiereserve besitzt, nur über einen geringen Gehalt an energiereichen Phosphaten verfügt, ist sie auf eine ununterbrochene oxydative Phosphorylierung angewiesen. Bei Minderdurchblutung kommt es daher zu einer fast 100 %-igen Extraktion des angebotenen Sauerstoffs (Lutz et al. 1975, Decke 1981). Gleichzeitig häufen sich die aus dem Intermediärstoffwechsel entstehenden Protonen nicht flüchtiger Säuren sowie Kohlendioxyd an, so daß über die Verknüpfung mit dem Kohlensäure-Bicarbonat-Puffersystem Änderungen im Säure-Basen-Gleichgewicht entstehen.

Dementsprechend zeigte sich bei Reduktion der Perfusionsstromstärke und der damit verbundenen mangelnden Sauer-

stoffversorgung ein deutlicher Anstieg der veno-arteriellen Differenzen an freien H^+-Ionen (vgl. Abbildung 5). Die extreme Steigerung der Durchblutung, wie sie bei Fluosol erreicht werden konnte auf über 3-fache Werte des HÄS, erbrachte jedoch keine signifikante Senkung der FHD mehr. Das Verhältnis der durch die erhöhte Stoffwechsellage vermehrt anfallenden Protonen zu ihrem Abstrom war konstant.

Stellt man den FHD-Werten der Leber die des Darms in Abhängigkeit vom Blutfluß gegenüber (siehe Abbildung 13), so zeigt sich im Leberblut ein in etwa gleichbleibender Protonenanfall im Abflußvolumen. Nachdem der Sauerstoffbedarf aber nicht mehr durch die erhöhte Sauerstoffextraktion bei Minderdurchblutung gedeckt werden kann, kommt es zu einem steilen Anstieg der freien H^+-Ionen-Konzentration als Zeichen des Säureüberschusses.
Beim Darm mit seiner eingeschränkten Sauerstoffextraktionskapazität von 63 % (Mogl 1979) ergibt sich bereits bei Normaldurchblutung ein deutlich größerer Protonenanfall und ein sofortiger Anstieg der freien H^+-Ionen-Differenz bei beginnender Minderdurchblutung.

Für die titrierbare Acidität, gemessen am base excess, ergeben sich noch deutlichere Unterschiede (Abbildung 14). So zeigt die Leberbei normaler Durchblutung einen ausgeglichenen Säure-Basen-Status und erreicht erst unter ischämischen Bedingungen gleich große arterio-venöse Differenzen der titrierbaren H^+-Ionen wie der Darm unter Kontrollbedingungen (6 mMol/l). Verantwortlich dafür ist der vom Intestinum abgegebene Darmsaft mit hohem Bicarbonatanteil in das Darmlumen, wodurch große Mengen an alkalischen Valenzen verloren gehen.

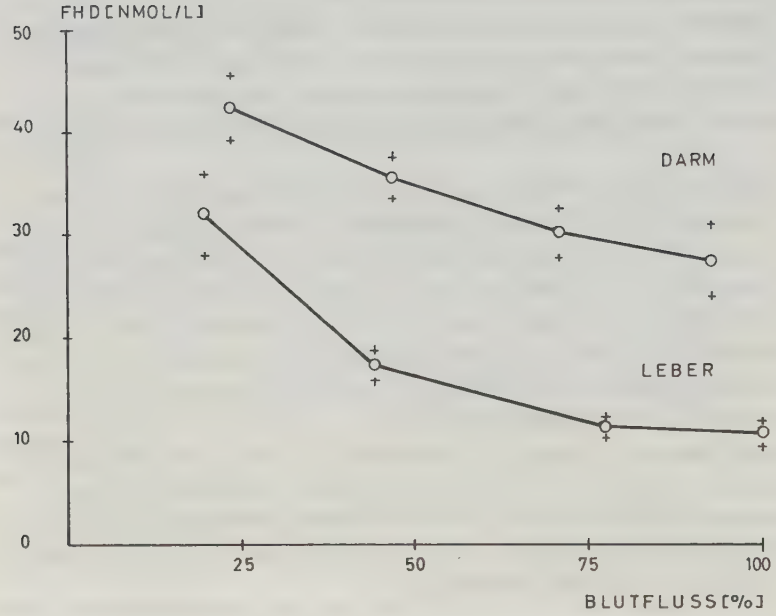


Abb. 13: Die veno-arteriellen Differenzen der freien H^+-Ionen-Konzentration (FHD) als Funktion der Perfusionsstromstärke (I) für Leber und Darm der Ratte, wobei 100 % Leberdurchblutung = 182 ml/(min x 100 g Lebergewicht) und 100 % Darmdurchblutung = 95 ml/(min x 100 g Darmgewicht) entsprechen. Die dargestellten Untersuchungen am Darm stammen von Mogl (1979) und wurden ebenfalls mit HÄS als Perfusionsmedium durchgeführt.

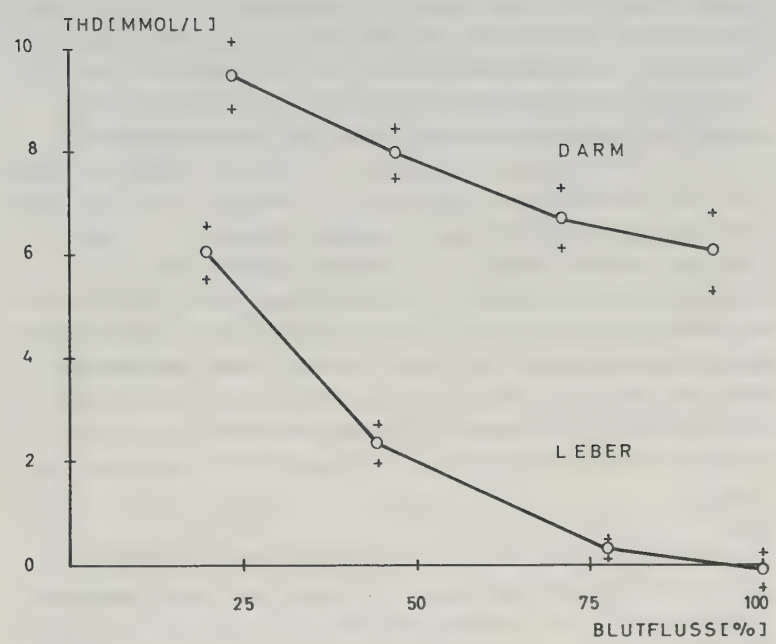


Abb. 14: Die veno-arteriellen Differenzen der titrierbaren H^+-Ionen-Konzentration (THD) mit HÄS als Perfusionsmedium als Funktion der Perfusionsstromstärke für Darm und Leber.

Da es im Leberblut außer unter Ischämie zu keinem Bicarbonatdefizit kommt (Abbildung 11), sondern sich mit erhöhter Durchblutung ein zunehmender Bicarbonatüberschuß einstellt, steigt konsekutiv der Gesamt-CO_2-Abstrom mit Erhöhung des Blutflusses (vergleiche Gleichung 3, Seite 28). Demgegenüber fällt die veno-arterielle pCO_2-Differenz mit zunehmender Perfusionsstromstärke ab, da einerseits ein schneller Abtransport stattfindet und andererseits ein größerer Teil des entstehenden CO_2 als Bicarbonat vorliegt. Für ein hämoglobinfreies Medium wie Fluosol ist nicht nur wichtig, ein genügend hohes Sauerstoffangebot zu gewährleisten, sondern auch einen raschen Abstrom des entstehenden Kohlendioxyds zu ermöglichen. Dies ließ sich in den Versuchen nachweisen. So kommt es nach Steigerung der Durchblutung ähnlich wie unter HÄS zu einem raschen Abfall der arterio-venösen pCO_2-Differenz. Die Begründung liegt in dem sehr guten CO_2-Lösungsvermögen von Fluosol. Dies deckt sich mit Angaben von Geyer (1976) und Novakova (1976).

Stellt man den veno-arteriellen Bicarbonat-Differenzen der Leber (vergleiche Abbildung 11) denen des Darms gegenüber (Abbildung 15), so lassen sich die zum Teil bereits weiter oben besprochenen Unterschiede deutlich machen. Während die Leber bis herab zu einem 50 %-igen Blutfluß einen Bicarbonat-Überschuß aufweist, liegt im Darm, bedingt durch die HCO_3^--Sektretion ins Darmlumen, immer ein deutliches Bicarbonat-Defizit vor.

Zieht man den pro Zeiteinheit berechneten Bicarbonat-Abstrom mit in die Betrachtung ein (vergleiche Abbildung 12), so zeigt sich trotz der höheren Leberdurchblutung bei Ischämie ein Annähern des Bicarbonat-Defizits der Leber an das des Darms. Mogl (1979) errechnete für den Darm eine Bicarbonat-Verlustquote pro Zeiteinheit bei ischämischen Verhältnissen von 0,125 mMol/HCO_3^-/(min x 100 g Darmgewicht), dem gegenüber stehen hier 0,090 mMol/HCO_3^-/

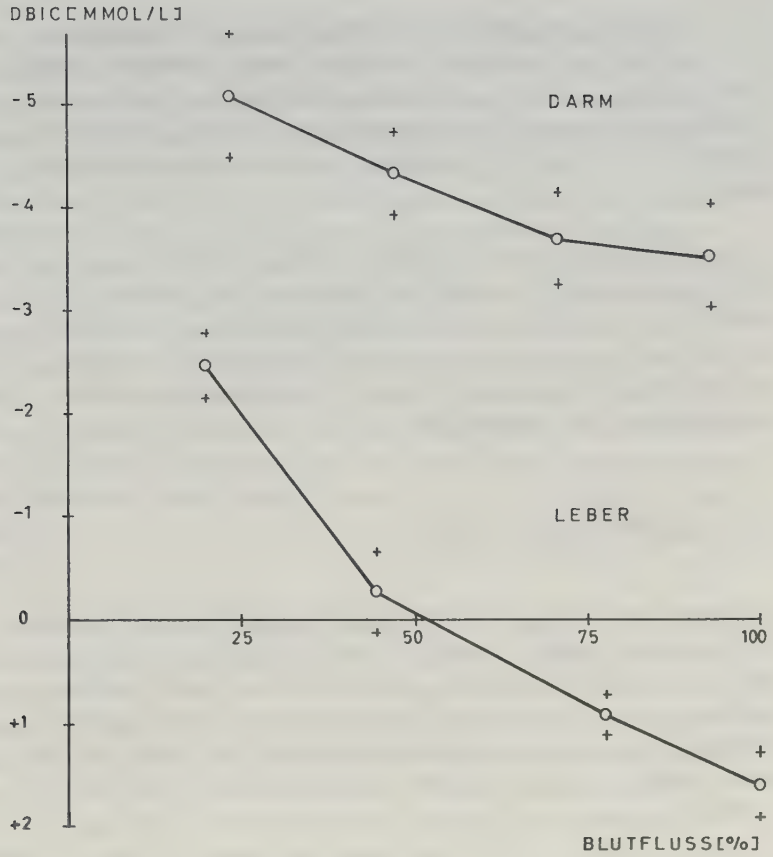


Abb. 15: Die veno-arteriellen Bicarbonatdifferenzen ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) in Abhängigkeit vom Blutfluß für Leber und Darm. Die Ergebnisse für den Darm stammen aus Lutz und Schulze (1977). Wie in Abb. 11 und 12 entsprechen die negativen Werte auf der Ordinate einem Defizit an Bicarbonat und sind analog den Säurewerten nach oben aufgetragen.

(min x 100 g Lebergewicht) bei der Leber. Verantwortlich für die sich bei stärkerer Ischämie vergleichsweise rasch ausbildende Acidose in der Leber ist dabei auch die unter Hypoxie sistierende Gluconeogenese aus Lactat, so daß es zusätzlich zur anaeroben Glykolyse zum Aufstau von Lactat kommt.

Fluosol zeigte in den Versuchen ähnliche Säure-Basen-Bilanzen wie HÄS, Pluronic und Dextran. Bei extremer Erhöhung der Perfusionsgeschwindigkeit,wie sie mit Fluosol als Perfusionsmedium möglich ist, kommt es zur Stabilisierung der Säure-Basen-Werte auf das Niveau der Volldurchblutung der anderen Medien.

4.2. Diskussion der Methodik

Nachdem eine optimale, allen Anforderungen gerecht werdende und standardisierte Perfusionstechnik derzeit noch fehlt, kommt es darauf an, für die jeweilige Problemstellung ein adäquates System zu wählen. Man muß jedoch dafür in Kauf nehmen, daß vergleichende Betrachtungen, die noch dazu das Organ Leber als Einheit betreffen, nur schwerlich durchzuführen sind.

Bei den Überlegungen zur Operationstechnik sind die Vor- und Nachteile der "in situ" Perfusion gegenüber der extracorporalen Perfusion abzuwägen. Die "in situ" Perfusion, bei der die Leber in der natürlichen Lage im Körper des toten Tieres verbleibt, bringt eine Kontamination des Perfusionssystems mit Bakterien mit sich, die sich nach der rasch einsetzenden Autolyse des Intestinums im Bauchraum ausbreiten. Dies führt vor allem bei Stoffwechseluntersuchungen der Leber zu Fehlerquellen, speziell wenn die

Perfusionsdauer 6 Stunden überschreitet (Reerink 1972). Einige Autoren begegneten diesem Problem, indem sie dem Perfusat ein Antibioticum beimischten (Brauer 1951; Chamlaun 1970), andere wandten deshalb die extracorporale Perfusion an (Miller 1951; Staib 1968).
Andererseits bedeutet die Entfernung der Leber aus ihrem umgebenden Gewebe, wie bei der extracorporalen Perfusion, eine beträchtliche Traumatisierung. Zwar ist die Leber den Einflüssen des Gesamtorganismus entzogen, sie nimmt dann jedoch eine ziemlich unnatürliche Lage ein, wodurch die Durchströmung verringert und ein Teil des Organs nur ungenügend mit Sauerstoff versorgt wird. Um diesen Nachteil auszugleichen, versuchten Gordon (1970) und andere Autoren die Leber nach ihrer Entnahme in einem Ölbad frei schwimmend aufzubewahren. Dies führte jedoch oft durch Eindringen von Paraffin in das Perfusionsmedium zur teilweisen Obstruktion der Leber.

In der vorliegenden Arbeit kam es uns jedoch darauf an, möglichst wenig Manipulationen am Gefäßsystem der Leber durchzuführen. Auch wurde die von Reerink (1972) angegebene 6-Stunden-Grenze nie überschritten. Bei Kontrolluntersuchungen mit total isolierten Lebern nach der Methode von Miller (1951) und Schimassek (1963) ließen sich nur weniger gute Resultate erreichen. So war der Sauerstoffverbrauch bei "in situ" Perfusion mit 6,51 $\pm$ 0,35 ml O_2/(min x 100 g Lebergewicht) signifikant höher ($p \leq 0{,}001$) gegenüber 3,40 $\pm$ 0,44 ml O_2/(min x 100 g Lebergewicht) bei totaler Isolation. Gleichzeitig beobachtete man vermehrt eine uneinheitliche Färbung der Leberoberfläche als Zeichen einer teilweisen Minderdurchblutung. Die Ischämiephase, das heißt die Zeit zwischen dem Einbringen der Pfortaderkanüle und dem Perfusionsbeginn war in der Regel länger.

Bewährt hat sich in den letzten Jahren die von Chambers (1965) und Meiers et al. (1966) eingeführte Vorperfusion. Wir verwendeten dazu heparinisierte NaCl-Lösung. Dabei werden die verbliebenen Rattenerythrozyten ausgeschwemmt und deren Aggregation durch Heparin weitgehend verhindert. Die während des Operationstraumas und der sich daran anschließenden kurzzeitigen Ischämie ausgeschütteten Hormone und saure Metaboliten werden entfernt. Sie erlaubt weiterhin eine frühzeitige Überprüfung des Perfusionskreislaufes innerhalb des Organs anhand der sich entfärbenden Leberoberfläche, so daß etwaige Obstruktionen erfaßt werden können.

Zur Beurteilung der Funktionsfähigkeit der Leber während der Perfusion wurden von uns in Übereinstimmung mit anderen Autoren mehrere Parameter herangezogen.
So war eine nicht einheitliche, fleckige Färbung der Leberoberfläche nach Perfusionsbeginn, die über mehr als 15 Minuten anhielt, stets Zeichen einer unvollständigen Durchblutung. Als auslösende Ursachen sind einerseits Gefäßspasmen, andererseits aber Mikroembolien im "arteriellen" Schenkel anzusehen, da es bei diesen Versuchen zu einer deutlichen Erhöhung des Anfangsperfusionsdruckes kam.
Der zu Beginn der Perfusion registrierte Pfortaderdruck lag durchschnittlich unter 15 cm H_2O und stieg während der Versuchsdauer kontinuierlich auf Werte um 35 cm H_2O an (vergleiche Abbildung 3). Bei obig beschriebenen Veränderungen im Aussehen der Leber oder bei fehlerhafter Perfusionstechnik war der Perfusionsdruck ein guter Indikator. Anfangsdrücke über 25 cm H_2O zeigten ungünstige Perfusionsbedingungen an und führten zum Abbruch des Versuches. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Novakova und Birke (1975), die bei nicht erfolgreichen Experimenten einen sofortigen Anstieg des Pfortaderdruckes nach Perfusionsbeginn registrierten.

Die kontinuierliche Erhöhung des Pfortaderdruckes während der Versuchsdauer ist zum einen durch zunehmende Gefäßverschlüsse (Brown u. Hardison 1972) zum anderen durch die Ausbildung des interstitiellen Ödems bedingt, wenn dieses ein bestimmtes Maß überschreitet. Aus der dann verlängerten Sauerstoffdiffusionsstrecke resultiert eine Gewebsacidose mit Freisetzung vasoaktiver Substanzen (Histamin usw.), die die Kapillardurchlässigkeit erhöhen und so zu einem fortschreitenden Ödem führen. Ersichtlich wird dies aus der Zunahme des Wassergehaltes der Leber vor und nach der Perfusion. So beschreibt Reerink (1972) eine Erhöhung des H_2O-Gehaltes von 70,1 $\pm$ 0,8 % vor der Perfusion auf 73,4 $\pm$ 1,7 % nach 300-minütiger Perfusion unter Verwendung des Schimassek-Perfusionsmediums. Mit 72,9 $\pm$ 0,6 % ist der von uns bei gleichem Perfusat errechnete Wassergehalt nicht signifikant unterschiedlich. Rothschild et al. (1966) fanden für den Wassergehalt der Leber bei Kaninchen 74,1 %. Weitere Vergleiche mit anderen Autoren sind aufgrund der Verwendung verschiedenartiger Perfusionsmedien nur bedingt möglich. Die Abhängigkeit des H_2O-Gehaltes vom verwendeten Perfusat zeigte die Abbildung 2. Der scheinbar hohe H_2O-Gehalt der Leber nach Fluosol-Perfusion wurde bereits weiter oben mit der Verdampfung von Fluorcarbon unter der Trocknung erklärt. Berücksichtigt man den gerade unter der Fluosol-Perfusion niedrigeren Perfusionswiderstand, so spricht auch dies gegen die Entstehung von Gewebsödemen und einen erhöhten Wassergehalt der entsprechenden Lebern.

Der Sauerstoffverbrauch als Parameter der Atmung und des Energiestoffwechsels ist ein weiteres Kriterium zur Beurteilung des Zustands der Leber während der Perfusion. Der von uns gemessene Sauerstoffverbrauch von 6,47 $\pm$ 0,34 ml/(min x 100 g Leber) bei Fluosol ist vergleichbar hoch wie die bisher in der Literatur beschriebenen Werte (Decke). Lutz et al. (1975) beschreiben Größen von 6,08 ml/(min x

100 g Leber) und Schimasseck (1962) 5,15 ml/(min x 100 g Leber). Im Laufe der Perfusionsdauer kommt es neben dem Anstieg des Pfortaderdruckes zu einem kontinuierlichen Absinken des Sauerstoffverbrauchs (Schimasseck in Staib und Scholz 1968), auf dessen Ursache oben eingegangen wurde.

Die in jüngster Zeit eingeführten Perfusionstechniken, bei denen die Leber während der Versuchsdauer aus dem Organismus entnommen wurde, um sie im Anschluß an die Perfusion in den Spenderorganismus oder in ein anderes Tier der gleichen Spezies zu replantieren (Mikaeloff et al. 1968; Lee and Edgington 1966), gewährleisten einen längeren Beobachtungszeitraum über die Dauer der Perfusion hinaus. Hierbei ist jedoch ein großer chirurgischer und apparativer Mehraufwand nötig, der den Rahmen einer Routineperfusion übersteigt. Zudem gerät die Leber wieder unter den Einfluß des übrigen Organismus, der hier ausgeschaltet werden sollte.

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Veränderungen der Säure-Basen-Bilanzen in Abhängigkeit von der Perfusionsstromstärke einschließlich einer künstlich erzeugten relativen Ischämie wurden unter Berücksichtigung verschiedener Perfusate mit Hilfe der euthermischen in situ Perfusion an Rattenlebern untersucht und mit früheren, am Intestinalkreislauf gewonnenen Werten verglichen.

1. Die veno-arterielle Differenz an freien H^+ Ionen lag bei vergleichbaren Perfusionsstromstärken und dem gleichen Perfusionsmedium (HÄS) bei der Leber mit 10,7 nMol/l wesentlich unter den Werten der Darmstrombahn. Mit Reduktion der Perfusion im Sinne einer relativen Ischämie wurde dagegen der Abstand der H^+ Ionenkonzentrationen in beiden Perfusionsgebieten deutlich geringer (Abb. 13), was mit dem erheblich größeren anaeroben Metabolismus der Leber zu erklären ist. Der freie H^+ Ionenüberschuß erreichte eine durchschnittliche Größe von 32,1 nMol/l. Unter Fluosol waren gegenüber HÄS keine signifikanten Unterschiede feststellbar (Abb. 5), das gleiche gilt für die übrigen hämoglobinhaltigen Perfusionsmedien.

2. Wurde aus dem venösen und arteriellen base excess die Differenz der titrierbaren H^+ Ionenkonzentration ermittelt, so zeigte sich gegenüber dem Darm auch ein qualitativer Unterschied. Während an der Intestinalstrombohn selbst unter optimaler Perfusion ein venöser Überschuß an titrierbaren H^+ Ionen vorlag - erklärbar durch die Abgabe eines alkalischen Darmsaftes - war für die Leber

unter der Ausgangsbedingung die entsprechende H^+ Bilanz ausgeglichen. Bei Reduktion der Perfusion kam dann der venöse Überschuß an titriebaren H^+ Ionen auf 6,0 mMol/l und erreichte somit etwa 2/3 der intestinalen Werte (Abb. 14). Unter Fluosol als Perfusionsmedium lag die Höhe des entsprechenden H^+ Ionenüberschusses nach einer gleichlangen Reduktion der Perfusion bei 4,2 mMol/l (Abb. 9), was auf einen besseren Zustand der Präparate hinweist.

3. Die Gesamtabgabe an CO_2, die sich aus gelöstem CO_2, Kohlensäure und Bicarbonationen zusammensetzt, stieg mit Erhöhung der Perfusion auf durchschnittlich 270 µMol/(min x 100 g Leber) an (Abb. 7), was einem Volumen von 6,04 ml CO_2/(min x 100 g Leber) entspricht. Als wesentlichster Faktor ging dabei die veno-arterielle Differenz der Bicarbonationen mit ein, die bereits ab der Hälfte der optimalen Perfusionsstromstärke positive Werte einnahm (Abb. 11), während sie am Darm durchweg negativ geblieben war (Abb. 15). Die veno-arterielle Differenz des Kohlensäurepartialdruckes sank dagegen mit zunehmender Perfusion wegen des schnelleren Abtransportes von CO_2, sie lag unter Fluosol noch tiefer (Abb. 8).

4. Fluosol als hämoglobinfreies Perfusat zeigte ähnliche, teilweise bessere Säure-Basen-Bilanzen als die übrigen Perfusionsmedien. Neben einem genügend hohen Sauerstoffangebot gewährleistet es aufgrund der guten CO_2-Löslichkeit einen raschen Abtransport des gebildeten Kohlendioxyds. Die Pufferwirkung ist der eines erythrocytenhaltigen Perfusionsmediums vergleichbar.

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

Baker, H.Dec.: Ischaemic necrosis in the rat liver. Journal of Pathology and Bacteriology 71, 135 (1956)

Bates, R.G.: Revised standard values for pH measurements from 0 to 95° C. J. Res. Nat. Bur. Std. A 66 a, 179 (1962)

Bengmark, S., Hafström, L.O., Longbridge, B.: Studies on the influence of hepatic artery ligation on liver regeneration in partially hepatectomized rats. Acta Hepatica splenologica 16, 349 (1969)

Bemard, C.: Sur le méchanisme de la formation du sucre dans le foie. Comptes Rendu des séances de l'Académie des Sciences 41, 461 (1855)

Brauer, R.W., Pessotti, R.L., Pizzolato, P.: Isolated rat liver preparation. Bile production and other basic properties. Proceedings of the Society for experimental Biology and Medicine 78, 174 (1951)

Brodie, T.G.: The perfusion of surviving organs. Journal of Physiology 29, 266 (1903)

Brown, H., Hardison, W.G.M.: Fluorocarbon sonicated as a substitute for erythrocytes in rat liver perfusion. Surgery 388 (1972)

Chamalaun, A.F.M., Tager, J.M.: Nitrogen metabolism in the perfused rat liver. Biochemica et biophysica acta 222, 119 (1970)

Chambers, J.W., Georg, R.H., Bass, A.D.: Effect of hydrocortisone and insulin on uptake of alpha-amino isobutyric acid by isolated perfused rat liver. Molecular Pharmacology 1, 66 (1965)

Clark, L.C.: Monitoring and control of blood and tissue O_2 tensions. Amer. Soc. Art. Int. Organe 2, 41 (1956)

Corey, E.L., Britton, S.W.: Glycogen levels in the isolated liver perfused with cortico - adrenal extract, insulin and other preparations. Amer. J. Physiol. 131, 783 (1941)

Davenport, H.W.: Säure-Basen-Regulation. Stuttgart: Thieme Verlag (1973)

Decke, B.: Oxidativer Metabolismus der isoliert perfundierten Rattenleber bei Perfusion mit verschiedenen Medien. Med. Dissertation, Universität Würzburg (in Vorbereitung)

Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen. 6. Auflage Geigy, Basel (1960)

Fischer, A., Takács, L., Molnar, G.: Parallele Bestimmung des arteriellen und portalen Kreislaufs der Leber mittels der Bromsulfaleinmethode und mit dem Rotameter. Acta Med. Acad. Sci. Hung. 12, 255 (1958)

Geyer, R.P.: The disign of artificial blood substitutes. In: Drug Design. Ed.: Ariens, E.J., Academic Press, London 11, 1 (1976)

Gleichmann, U., Lübbers, D.W.: Die Messung des CO_2-Druckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der CO_2-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut. Pflügers Arch. ges. Physiol. 271, 456 (1960)

Gordon, A.H.: The limitation and spezial advantages of the perfused liver in relation to the synthesis and catabolism of the plasma proteins. In: Stoffwechsel der isoliert perfundierten Leber. Ed.: Staib, W., Scholz, R.: Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag (1968)

Grunst, J.: Über den Anoxie-Zyklus bei der hämoglobinfrei perfundierten Leber. Diss. Med. Fak. Univ. München (1967)

Jacobj, C.: Apparat zur Durchblutung isolierter überlebender Organe. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 26, 388 (1890)

Lee, S., Edgington, Th.S.: Liver transplantation in the rat. Surgical Forum 66, 220 (1966)

Lübbers, D.W., Windisch, E.: Die Messung hoher Sauerstoffdrucke in kleinen Gas- und Flüssigkeitsmengen mit der Pt-Elektrode.Pflügers Arch. ges. Physiol. 276, 429 (1962)

Lundsgaard, E., Nielsen, N.A., Ørskov, S.L.: Carbohydrate metabolism of isolated cat liver. Skandinavisches Archiv für Physiologie 73, 296 (1936)

Lutz, J.: Untersuchungen über das hämodynamische Verhalten des mesenterialen Gefäßsystems und dessen Reaktion auf Venendrucksteigerung. Habilitationsschrift Med. Fak. Univ. Würzburg (1966)

Lutz, J., Bauereisen, E.: Abdominalorgane. In: Physiologie des Kreislaufs. Ed.: Schütz, E. und Bauereisen E., Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1971)

Lutz, J., Henrich, H., Bauereisen, E.: Oxygen supply and uptake in the liver and the intestine. Pflügers Arch. ges. Physiol. 360, 7 (1975)

Lutz, J., Jacobs, R.A., Decke, B.: Hepatic oxidative metabolism under hemoglobinfree perfusion with a new perfluorochemical emulsion. Pflügers Arch. ges. Physiol. 373, R 26 (1978)

Lutz, J., Schulze, H.G.: Der Säure-Basenhaushalt in Darm- und Leberkreislauf unter Ischämiebedingungen. Verh. Dtsch. ges. Kreislaufforschg. 43, 435 (1977)

Meiers, H.G., Flammann, J., Albaum, G., Staib, W.: Zur Methode der Perfusion isolierter Rattenlebern. Biochem. Zeitschrift 344, 514 (1966)

Mikaeloff, Ph., Leviat, R., Nosmoz, P., Rossat, J.P., Philippe, M., Dubernard, L.M., Rameau, A., Bel, A.: Transplantation hépatique chez le rat. Presse medicale 76, 1521 (1968)

Miller, L.L., Bly, C.G., Watson, M.L., Bale, W.F.: The dominant role of the liver in plasma protein synthesis. Journal of experimental Medicine 94, 431 (1951)

Mogl, F.: Säure-Basen-Bilanzen und Sauerstoff-Verbrauch am perfundierten Intestinalkreislauf der Ratte. Med. Dissertation, Univ. Würzburg (1979)

Molnar, J., György, L., Doda, M., Nador, K.: Comparative pharmacological studies of ganglionic stimulants. Arch. int. Pharmacodyn. 151, 22 (1964)

Müller-Plathe, O.: Säure-Basen-Haushalt und Blutgase. Stuttgart: Thieme Verlag (1973)

Novakova, V., Birke, G., Plantin, L.-O., Wretlind, A.: A perfluorochemical oxygen carrier in a synthetic medium used for perfusion of isolated rat liver. Acta physiol. scand. 98, 356 (1976)

Novakova, V., Birke, G., Plantin, L.-O., Wretlind, A.: Studies on isolated rat liver perfused by perfluoro-compound emulsion. Fed. Proc. 34, 6 (1975)

Reerink, E.: Release of ammonia from amino acids. Studies with the perfused rat liver. Med. Dissertation, Univ. Leiden (1972)

Rosenberg, E., Price, N.: Diffusion of CO_2 and O_2 through the walls of plastic syrings. Can. J. Physiol. Pharmacol. 51, 608 (1973)

Rothschild, M.A., Oratz, M., Evens, C.D., Schreiber, S.S.: Role of hepatic intestitial albumin in regulating albumin synthesis. Amer. J. Physiol. 210, 57 (1966)

Schimasseck, H.: Metabolite des Kohlenhydratstoffwechsels der isoliert perfundierten Rattenleber. Biochem. Zeitschrift 336, 460 (1963)

Schimasseck, H.: Perfusion of isolated rat liver with a semi-synthetic medium and control of liver function. Life Sciences 11, 629 (1962)

Scholtholt, J.: Das Verhalten der Durchblutung der Leber bei Steigerung des Sauerstoffverbrauches der Leber. Pflügers Archiv 318, 202 (1970)

Scholz, R., Bücher, Th.: Hemoglobin-free perfusion of rat liver. In: Control of energy metabolism. Ed.: Chance, B., Academic Press, New York 393, (1965)

Scholz, R., Hanse, W., Thurmann, R.: Interaction of mixed function oxidation with biosynthetic processes. 1. Inhibition of glyconeogenesis by aminopyrine in perfused rat liver. Eur. J. Biochem. 38, 64 (1973)

Siggaard-Andersen, O.: The acid-base status of the blood. Copenhagen: Munksgaard (1974)

Siggaard-Andersen, O., Engel, K.: A new acid-base nomogram. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 12, 177 (1960)

Van Slyke, D.D., Neill, J.M.: The dermination of gases in blood and other solutions by vacuum extraction and manometric measurements. J. Biol. Chem. 61, 523 (1924)

Staib, W., Scholz, R.: Stoffwechsel der isoliert perfundierten Leber. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag (1968)

Trowell, O.A.: Urea Formation in the isolated perfused liver of the rat. J. Physiol. 100, 432 (1942)

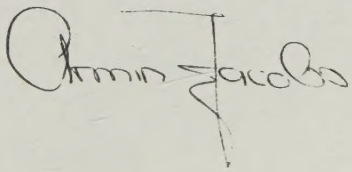
Valery, C.R., Zaroulis, C.G., Marchioni, L., Patti, K.J.: A simple method for measuring oxygen content in blood. Journal of Laboratory and Clinical Medicine 79, 1035 (1972)

Für die Überlassung des Themas sowie für seine hilfreiche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. med. J. Lutz.
Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. E. Bauereisen für die Erstellung des Korreferates.
Besonders verpflichtet bin ich Herrn Dipl.-Physiker H.-G. Schulze, der mir bei der Durchführung und der Auswertung der Versuche zahlreiche Anregungen gegeben hat.

L E B E N S L A U F

Am 9. April 1952 wurde ich als zweiter Sohn des Architekten Günter Jacobs und seiner Ehefrau Elfriede Jacobs, geborene Hausknecht, in Würzburg geboren. Seit 1977 bin ich mit Erika Maier verheiratet.

Nach dem Besuch der Goethe-Volksschule von 1958 bis 1963 in Würzburg, wechselte ich 1963 auf das Röntgen-Gymnasium in Würzburg über und legte dort im Juni 1973 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1973 begann ich das Studium der Medizin in Würzburg. Dort bestand ich im August 1975 die "Ärztliche Vorprüfung", im August 1976 den "Ersten Abschnitt" und im August 1978 den "Zweiten Abschnitt" der "Ärztlichen Prüfung". Während des "Praktischen Jahres" war ich je vier Monate in der Chirurgischen, der Medizinischen und der HNO-Klinik der Universität Würzburg eingesetzt. Im Oktober 1979 bestand ich nach 12 Fachsemestern die "Ärztliche Prüfung".

Von Januar 1980 bis April 1981 arbeitete ich als Assistent in der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Wertheim.
Seit Mai 1981 bin ich als Assistent in der Internen Abteilung des Juliusspitales Würzburg tätig.